

Uriburu Pizarro, Facundo Néstor Agustín

**Utilidad de las imágenes de
resonancia magnética
multiparamétrica en el
diagnóstico del cáncer de
próstata**

**Tesis para la obtención del título de posgrado de
Doctor en Medicina**

Director: Marangoni, Alberto Antonio

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.

"Utilidad de las Imágenes de Resonancia Magnética multiparamétrica en el Diagnóstico del Cáncer de Próstata"

AUTOR: Sr. Médico FACUNDO NÉSTOR AGUSTÍN URIBURU PIZARRO.

"Utilidad de las Imágenes de Resonancia Magnética multiparamétrica en el Diagnóstico del Cáncer de Próstata"

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA

Facultad de Medicina



TESIS DOCTORAL

"Utilidad de las Imágenes de Resonancia Magnética multiparamétrica en el Diagnóstico del Cáncer de Próstata"

AUTOR: Sr. Médico Facundo Néstor Agustín Uriburu Pizarro.

DIRECTOR DE TESIS: Dr. Profesor Alberto Antonio Marangoni.

AÑO 2020

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA

Facultad de Medicina



**"Utilidad de las Imágenes de Resonancia Magnética
multiparamétrica en el Diagnóstico del Cáncer de Próstata".**

TRIBUNAL ASESOR DE TESIS

Profesor Doctor: Rubén G. Bengió

Profesor Doctor: Ricardo A. Juaneda

Profesor Doctor: Sergio Lucino

AÑO 2020

DEDICATORIA

A Melchorita, Clementine, Faustina y Toribio; por el amor y la paciencia.

A mis padres, Regina y Camilo; a mis hermanos y familias.

A mis amigos.

AGRADECIMIENTOS

Amistades...

Al Dr. Alejandro R. Nolzco, un mentor y un amigo, una luz en cada rincón y esquina que tuve que sortear en mi crecimiento como urólogo. Un modelo de padre, de persona y de médico.

A mis amigos..., por su importante rol en la vida diaria, compartir un ambiente de confianza, contención y cooperación.

Académicos...

Al Dr. Profesor Alberto A. Marangoni, a quién conozco desde que era residente, una persona admirable. Siempre mostró predisposición y buena voluntad para darle forma y profundidad al conocimiento.

Al Dr. Alejandro R. Sosa, quién me acompañó y aconsejó en mis inicios en la especialidad.

Al Dr. Arnauld Villers, quién despertó el interés por las Imágenes de Resonancia Magnética en Cáncer de Próstata.

A Mariano Fernando Folledo por su valiosa colaboración en el análisis estadístico.

Tribunal de Tesis Doctoral...

A cada uno de ellos por su tiempo, su dedicación, sus aportes, sus demandas, y cada elemento que hizo posible concretar y mejorar este trabajo.

Al Dr. Prof. Ricardo A. Juaneda, quién desde el año 2008 fue un pilar esencial en mi formación como urólogo, siendo modelo de cirujano y de académico, aspirante perenne a la perfección.

Al Dr. Prof. Sergio Lucino, quién fue mi profesor de Diagnóstico por imágenes en la Facultad de Medicina, y me motivó a comprender los principios físicos de la resonancia magnética y demás métodos por imágenes.

Al Dr. Rubén G. Bengió, quién desde hace años me instruye y comparte amablemente sus experiencias en el campo de la urología local, docente por naturaleza y consejero.

Urológicos...

A los Dres. Emanuel Repetto y Manuel A. Lupiañez; juntos experimentamos nuestros primeros pasos en busca de la solidez profesional.

A los miembros de los Servicios de Urología, Anatomía Patológica y Diagnóstico por Imágenes del Hospital Privado Centro Médico Universitario que colaboraron desinteresadamente en diferentes aspectos de este trabajo (especialmente los Dres. Sergio V. Metrebian, Raúl Colla, Martín Revol, Gustavo Muiño).

Al Servicio de Urología del Sanatorio Allende, de Nueva Córdoba, y sus staff médicos, quienes me formaron durante mi residencia (Juaneda R.A., Barros Nores J., López Seoane M., Bechis G., González T., Bertrán M., Epelde M., Palacio M. y Sentagne A.).

A mis residentes mayores y menores de quienes tuve la suerte de aprender de diversas maneras. A Santiago Pautasso, Emanuel Ochoa, Javier Epelde, Marcos F. Gómez, Diego F. Belisle, Rodrigo Juaneda y José Leiva Centeno.

Finalmente, por ser quien me da la posibilidad cada día, de disfrutar y agradecer por todo lo que tengo, lo vivido y lo anhelado; y por lo que vendrá...doy gracias por todo esto a DIOS y a la Virgen María, mi madre y protectora.

PRÓLOGO

EL AUTOR

El Dr. Facundo Uriburu Pizarro, nació en Capital Federal, Buenos Aires, el 27 de marzo de 1984. Realizó sus estudios secundarios en el Colegio Nacional de Monserrat. Luego comenzó la carrera de Medicina en la Universidad Católica de Córdoba.

Antes de finalizar su formación como médico, realizó una rotación electiva en el Servicio de Urología del Hospital Británico y en el Hospital Austral de Buenos Aires (2007). El Jefe de ambos Servicios de Urología, el Dr. Alejandro R. Nolzco fue desde entonces su mentor de carrera.

Inició su entrenamiento como residente de Urología en el Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina. Durante 4 años se formó académica y quirúrgicamente (2008-2012). Finaliza su residencia y obtiene el título de Especialista en Urología por el Consejo de Médicos de la Provincia de Córdoba (2012) y por la Universidad Nacional de Córdoba (2013).

En el año 2012, realiza una rotación por el Servicio de Urología del *Centre Hospitalier Regional Universitaire* de Lille (CHRU), Francia. Allí bajo la tutela del Profesor Doctor Arnauld Villers, renombrado especialista e investigador francés, se involucra intensamente con la problemática del Cáncer de Próstata, y la Utilidad de las Imágenes de Resonancia Magnética multiparamétrica (IRMmp) en dicha patología.

A su regreso, obtiene la Beca de la Sociedad Argentina de Urología, para formarse en Cirugía Laparoscópica en el Hospital Británico de Buenos Aires. En dicha institución comienza la primera experiencia en el uso de Imágenes por Resonancia Magnética en Cáncer de Próstata (CaP) con el apoyo conjunto de los Servicios de Urología y Diagnóstico por Imágenes. Experiencia que fue expuesta dicho año en las Jornadas Nacionales de Residentes de Urología en la ciudad de Mar del Plata (2012). En esa oportunidad, el Dr. Rafael Sánchez Salas, del Institut Mutualiste Montsouris (IMM) de Paris, lo invita a continuar su formación en el manejo del Cáncer de Próstata.

Luego de 1 año y medio en el ámbito local, se traslada a la ciudad de París (2014). Allí, en el IMM, a cargo del Dr. Xavier Cathelineau y junto al Dr. Rafael Sánchez Salas, inicia el "Fellowship en Cirugía Robótica y mínimamente invasiva en Urología", donde aprende a realizar biopsias prostáticas transrectales y transperineales con fusión cognitiva.

Regresa a Argentina en febrero de 2015 y presenta su proyecto de Tesis doctoral. Luego de ser aprobado inicia la carrera de doctorado.

En julio 2017, por medio de la Beca Fulbright de Doctorado, se traslada por 4 meses al New York Langone Medical Center, en Manhattan, Nueva York, para incorporar y optimizar aspectos de su tesis doctoral.

Actualmente se desempeña como urólogo en el ámbito local.

EL TEMA

El Cáncer de Próstata ha sido históricamente motivo de investigación e innovación en el campo de la urología. La llegada de las IRMmp abrieron un nuevo horizonte ilimitado de alternativas, tanto para el diagnóstico, como para la estadificación y tratamiento. En los últimos años, el escenario diagnóstico en cáncer de próstata, comenzó a incorporar esta tecnología ampliamente probada en diferentes lugares del mundo. En consecuencia, su validación a nivel local, surge como una necesidad más que por mera curiosidad científica.

EXPERIENCIA EN EL TEMA

- Diciembre 2012: **Presentación:** “Utilidad de IRM en Cáncer de Próstata de zona anterior” XXVII Jornadas Nacionales para Médicos Residentes de Urología. VI Jornadas Latinoamericanas para Médicos Residentes de Urología. Mar del Plata, Argentina.
- Noviembre 2015: **Presentación** Sociedad de Urología de Córdoba (SUC) “Resonancia magnética de Próstata, diagnóstico, estadificación y tratamiento”, Córdoba, Argentina.
- Julio 2016: **Publicación:** “Resonancia Magnética de Próstata, el método que revolucionó el diagnóstico, estadificación y tratamiento del Cáncer de Próstata” Rev Chilena de Urol. Vol 83.
- Octubre 2016: **Disertante** Nacional (curso) “IRM: Nuevos horizontes en Cáncer de Próstata” Congreso Argentino de Urología, San Miguel de Tucumán, Argentina.
- Noviembre 2016: **Disertante**, “Resonancia magnética en Cáncer de Próstata” Punto y Contrapunto, SUC, Córdoba, Argentina.
- Diciembre 2016: **Publicación:** “Biopsias prostáticas, ¿Hasta cuándo biopsiar? , Rev Arg de Urol Vol 3 -2016.
- Febrero 2017: **Publicación:** *Pre-biopsy MRI as an adjunct for cancer detection in men with elevated PSA and no previous biopsy. Transl Andrology and Urol. 2017.*
- Agosto 2017. *Fulbright visiting scholar Program. NYU Langone Medical Center, Manhattan, NY, USA. Tutor. MD. PHD. Samir Taneja. Urology Department NYU LMC. Agos- Nov 2017.*
- Noviembre 2017. **Disertante**, “Tratamiento Focal en Cáncer de Próstata”. Jornadas de Uro-oncología, Córdoba, Argentina.

-
- Diciembre 2017. **Publicación:** “Tratamiento Focal en Cáncer de Próstata, los 3 dilemas”. Rev Arg de Urol Vol 4 -2017.
 - Mayo 2018. **Presentación,** “*Outcomes of pre-biopsy prostate MRI followed by MRI fusion-guided targeted and systematic biopsy in men with previous ASAP and/or HGPIN.* Congreso AUA, USAV, San Francisco, Estados Unidos.
 - Agosto 2018. **Presentación,** Actualidad en Cáncer de Próstata. Simposio de Expertos en Cáncer de Próstata, San Rafael, Mendoza, Argentina.

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

| | |
|-------------------------------------------------------|-------------|
| <i>DEDICATORIA</i> | <i>v</i> |
| <i>AGRADECIMIENTOS</i> | <i>vi</i> |
| <i>PRÓLOGO</i> | <i>ix</i> |
| EL AUTOR | <i>ix</i> |
| EL TEMA | <i>x</i> |
| EXPERIENCIA EN EL TEMA | <i>xi</i> |
| <i>ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS</i> | <i>xiii</i> |
| <i>ÍNDICE DE TABLAS</i> | <i>15</i> |
| <i>ÍNDICE DE GRÁFICOS</i> | <i>16</i> |
| <i>ÍNDICE DE FIGURAS</i> | <i>17</i> |
| <i>ÍNDICE DE ABREVIATURAS</i> | <i>18</i> |
| <i>PALABRAS CLAVE</i> | <i>19</i> |
| <i>RESUMEN</i> | <i>20</i> |
| <i>I. INTRODUCCIÓN</i> | <i>24</i> |
| 1. LA PRÓSTATA | <i>25</i> |
| 1.1 Embriología | <i>25</i> |
| 1.2 Anatomía | <i>26</i> |
| 1.3 Fisiología | <i>29</i> |
| 1.4 Histología e histopatología | <i>30</i> |
| 2. CÁNCER DE PRÓSTATA | <i>33</i> |
| 2.1 Incidencia y Mortalidad | <i>33</i> |
| 2.2 Biología Molecular | <i>41</i> |
| 2.3 Diagnóstico | <i>43</i> |
| 2.4 Estadificación | <i>46</i> |
| 3. IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA | <i>48</i> |
| 3.1 Historia y antecedentes | <i>48</i> |
| 3.2 Uso actual de la RM en Cáncer de Próstata | <i>50</i> |
| <i>II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA</i> | <i>59</i> |
| 1. Definición del problema. | <i>60</i> |
| 2. Revisión bibliográfica del problema | <i>60</i> |
| 3. Justificación para realizar la investigación. | <i>62</i> |
| <i>III. OBJETIVOS</i> | <i>63</i> |

| | | |
|-------|---------------------------------|-----|
| 1. | Hipótesis: | 64 |
| 2. | Objetivo: | 64 |
| IV. | <i>MATERIAL Y MÉTODOS</i> | 65 |
| V. | <i>RESULTADOS</i> | 70 |
| VI. | <i>DISCUSIÓN</i> | 82 |
| VII. | <i>CONCLUSIÓN</i> | 90 |
| VIII. | <i>APÉNDICE</i> | 92 |
| IX. | <i>BIBLIOGRAFÍA</i> | 94 |
| X. | <i>ANEXO</i> | 100 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLA 1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CAP EN ARGENTINA | 38 |
| TABLA 2. VARIABLES GENERALES DEL GRUPO EN ESTUDIO..... | 71 |
| TABLA 3. HALLAZGOS DEL EXAMEN DÍGITO-RECTAL. | 72 |
| TABLA 4. NÚMERO DE PUNCIONES DE ÚLTIMA BIOPSIA PREVIO A RE-BIOPSIA..... | 72 |
| TABLA 5. RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE LA BIOPSIA PREVIA..... | 73 |
| TABLA 6. HALLAZGOS HISTOLÓGICOS DE PACIENTES CON CAP..... | 73 |
| TABLA 7. INFRAVALORACIÓN DE LA BIOPSIA DE PRÓSTATA EN RELACIÓN A ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA RADICAL..... | 74 |
| TABLA 8. REPORTE DE COMPLICACIONES POST BIOPSIA FINAL DE PRÓSTATA. | 74 |
| TABLA 9. VARIABLES DEMOGRÁFICAS EN PACIENTES CON IRMMP Y SIN IRMMP..... | 75 |
| TABLA 10. HALLAZGOS HISTOLÓGICOS DE BIOPSIA PREVIA CON IRMMP Y SIN IRMMP | 76 |
| TABLA 11. DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN PACIENTES CON IRMMP Y SIN IRMMP. | 76 |
| TABLA 12. PORCENTAJE DE DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN RE-BIOPSIA FINAL. | 77 |
| TABLA 13. PORCENTAJE DE DETECCIÓN DE CAP EN PACIENTES CON IRMMP SOSPECHOSA VS SIN IRMMP..... | 78 |
| TABLA 14. DETECCIÓN DE CAP EN PACIENTES CON IRMMP NO SOSPECHOSA VS SIN IRMMP | 79 |
| TABLA 15. DETECCIÓN DE CAP EN PACIENTES CON IRMMP SOSPECHOSA VS NO SOSPECHOSA. | 79 |
| TABLA 16. VARIABLES DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES CON IRMMP NO SOSPECHOSA VS SIN IRMMP. | 80 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| GRÁFICO 1. INCIDENCIA DE TUMORES EN 2018 PARA AMBOS SEXOS Y TODAS LAS EDADES..... | 33 |
| GRÁFICO 2. MORTALIDAD POR TUMORES EN 2018 PARA AMBOS SEXOS Y TODAS LAS EDADES.. | 34 |
| GRÁFICO 3. INCIDENCIA MUNDIAL, CÁNCER DE PRÓSTATA.. | 35 |
| GRÁFICO 4. MORTALIDAD MUNDIAL, CÁNCER DE PRÓSTATA.. | 35 |
| GRÁFICO 5. CORRELACIÓN ENTRE INCIDENCIA Y MORTALIDAD MUNDIAL POR CAP EN HOMBRES.. | 36 |
| GRÁFICO 6. INCIDENCIA LATINOAMÉRICA CÁNCER DE PRÓSTATA EN HOMBRES.. | 36 |
| GRÁFICO 7. MORTALIDAD LATINOAMÉRICA CÁNCER DE PRÓSTATA EN HOMBRES EN 2018..... | 37 |
| GRÁFICO 8. INCIDENCIA DE CAP EN ARGENTINA, EN HOMBRES EN 2018..... | 38 |
| GRÁFICO 9. MORTALIDAD DE CAP EN ARGENTINA, EN HOMBRES EN 2018..... | 39 |
| GRÁFICO 10. INCIDENCIA Y MORTALIDAD ONCOLÓGICA; PERIODO 2004-2013 EN CÓRDOBA..... | 40 |
| GRÁFICO 11. TASA DE INCIDENCIA Y MORTALIDAD AJUSTADA POR EDAD EN HOMBRES EN CÓRDOBA ENTRE 2004-2013..... | 40 |
| GRÁFICO 12. ESTADIO TUMORAL AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN LOS ESTADOS UNIDOS..... | 45 |
| GRÁFICO 13. SOBREVIVENCIA A 5 AÑOS POR ESTADIO EN LOS ESTADOS UNIDOS..... | 45 |
| GRÁFICO 14. DISTRIBUCIÓN DE GRUPOS, SEGÚN REALIZACIÓN DE IRMMP Y RESULTADO DE LA MISMA | 75 |
| GRÁFICO 15. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE GRUPOS SEGÚN IRMMP | 77 |
| GRÁFICO 16. GRUPOS DE RIESGO (ISUP) SEGÚN INFORMACIÓN DE IRMMP | 81 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURA 1. ESQUEMA QUE MUESTRA LA EMBRIOGÉNESIS DE LA PRÓSTATA Y DEL APARATO URINARIO..... | 26 |
| FIGURA 2. ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA..... | 27 |
| FIGURA 3. ÁREAS DE MC NEAL DE LA PRÓSTATA..... | 28 |
| FIGURA 4. CORTE HISTOLÓGICO DE LA PRÓSTATA..... | 30 |
| FIGURA 5. CORTE HISTOLÓGICO DE UN ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO..... | 31 |
| FIGURA 6. DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DEL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE GLEASON..... | 32 |
| FIGURA 7. PATRONES HISTOLÓGICOS DE LA ESCALA DE GLEASON MODIFICADA..... | 32 |
| FIGURA 8. ECOGRAFÍA DE PRÓSTATA | 44 |
| FIGURA 9. GAMMAGRAFÍA ÓSEA..... | 44 |
| FIGURA 10. CORTE AXIAL EN SECUENCIA T2 DE GLÁNDULA PROSTÁTICA..... | 52 |
| FIGURA 11. ECOGRAFÍA ENDORRECTAL: PRÓSTATA | 53 |
| FIGURA 12. IRMMP. PRÓSTATA: SECUENCIA DE DIFUSIÓN..... | 53 |
| FIGURA 13. IRMMP. PRÓSTATA: SECUENCIA T2 AXIAL..... | 54 |
| FIGURA 14. IRMMP. PRÓSTATA: SECUENCIA T1 DINÁMICO CON CONTRASTE EV..... | 54 |
| FIGURA 15. IRMMP. PRÓSTATA: SECUENCIA T2 CORONAL..... | 55 |
| FIGURA 16. ESQUEMA DE BIOPSIAS PROSTÁTICAS UTILIZADO EN LA SERIE..... | 67 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

| | |
|---------------|---------------------------------------------------|
| APE: | Antígeno prostático específico |
| BP: | Biopsia prostática |
| BPS: | Biopsia prostática por saturación |
| BPE: | Biopsia prostática extendida |
| BPTT: | Biopsia prostática templada transperineal |
| CaP: | Cáncer de Próstata |
| Cc: | Centímetro cúbicos |
| CO: | Centellografía ósea corporal total |
| DE: | Desvío estándar |
| E: | Especificidad |
| EEC: | Extensión extra capsular |
| HPB: | Hiperplasia prostática benigna |
| IRM: | Imágenes de Resonancia Magnética |
| IRMmp: | Imágenes de Resonancia Magnética multiparamétrica |
| ISUP: | Sociedad Internacional de patología urológica |
| Ng/dl: | Nanogramos por decilitro |
| PET: | Tomografía por emisión de positrones |
| RB: | Recurrencia bioquímica |
| RT: | Radioterapia |
| S: | Sensibilidad |
| SG: | Score de Gleason |
| TC: | Tomografía computada |
| VPN: | Valor predictivo negativo |
| VPP: | Valor predictivo positivo |

PALABRAS CLAVE

Biopsia de próstata.

Biopsia dirigida.

Cáncer de próstata.

Resonancia magnética multiparamétrica.

RESUMEN

Introducción

Las imágenes de resonancia magnética multiparamétrica (IRMmp) han optimizado el abordaje del cáncer de próstata y su diagnóstico.

Objetivos

Comparar la detección de cáncer de próstata (CaP) entre pacientes que realizaron IRMmp previo a la re-biopsia y quienes no la realizaron.

Material y métodos

Se seleccionaron retrospectivamente todos los pacientes con el antecedente de biopsias prostáticas previas negativas con persistencia de sospecha de CaP y posterior re-biopsia, en el Hospital Privado Centro Médico Universitario, Córdoba, Argentina. El periodo de inclusión de pacientes abarcó de enero 2012 a junio 2017. Se comparó la detección de CaP entre pacientes con y sin IRMmp, previo a la re-biopsia.

Resultados

Se analizaron 216 biopsias de próstata. Se incluyeron 88 pacientes con antecedente de biopsia prostática previa negativa y posterior re-biopsia. Se conformaron 2 grupos: pacientes con IRMmp (44 pacientes) y pacientes que no realizaron IRMmp (44 pacientes). La edad promedio fue de 64 años (DE 7 años), el valor de antígeno prostático específico (APE) promedio fue de 10.4 ng/dl (DE 9,8 ng/dl), el volumen prostático promedio fue 60 cc. El promedio de biopsias previas fue de 1.37 episodios, con un promedio de punciones de 14.3, y un promedio de punciones en la biopsia final de 17.6. El 86.4% de los pacientes presentaba examen dígito rectal no sospechoso. Respecto al antecedente de biopsia previa, se encontró que en el 70% de los pacientes consistió en 12 punciones, y en un 12.8% fueron 18 punciones.

En cuanto a la histología de la biopsia previa, se identificó 43% de los casos con Prostatitis Crónica y 42% con HPB.

La presencia de Cáncer de Próstata en la biopsia final fue del 31% (27/88). No hubo diferencia en cuanto a edad, número de biopsias previas, tipo de biopsia final, histología previa, relación APE libre/total, entre el grupo con y sin IRMmp. No obstante, se encontró que el APE era significativamente mayor y el volumen prostático significativamente menor en el grupo con IRMmp. La presencia de Cáncer de próstata en el grupo con IRMmp previa fue de 43.2% vs 18.6% en el grupo sin IRMmp ($p < 0.05$).

Del grupo de pacientes que realizó IRMmp (n: 44), se encontró que 17 de ellos (38%) presentaban imágenes consideradas sospechosas, mientras que los 27 restantes tenían estudios normales (61.4%). La presencia de CaP fue de 59% en el grupo con IRMmp sospechosa vs 33% en el grupo con IRMmp no sospechosa, y 18.6% en el grupo sin IRMmp ($p < 0.05$). Se comparó la detección de CaP entre el grupo con IRMmp sospechosa y sin IRMmp, encontrando 59% vs 18.6% ($p < 0.05$) respectivamente, con un Odds ratio para detección de CaP de 4.7.

Cuando se compararon los grupos con IRMmp no sospechosa y sin IRMmp, la detección de CaP fue 33% vs 18.6% no encontrándose diferencia significativa ($p = 0.49$). Tampoco hubo diferencia cuando la comparación se realizó entre en grupo con IRMmp sospechosa y no sospechosa (59% vs 33%, $p = 0.17$). El grupo con IRMmp no sospechosa presentó niveles de APE mayores y de volumen prostático menor que el grupo sin IRMmp, y se detectó mayor tendencia de tacto rectal sospechoso (15% vs 6.8%, $p = 0.16$).

La IRMmp de próstata presentó una Sensibilidad: 52.6%, Especificidad: 72%, VPP: 58.8% y VPN: 66.6%.

La anatomía patológica se distribuyó entre los grupos ISUP 1 al 5, en 18%, 37%, 18%, 11% y 15%, respectivamente. La subgradación encontrada en la biopsia respecto a la pieza de prostatectomía radical fue de 38.5% (5/13).

La tasa de complicaciones fue del 4.5%.

En el grupo con IRMmp sospechosa se identificó material rotulado como biopsia dirigida en 4 casos, de los cuales el 50% fue positivo. El volumen de la lesión identificada fue en promedio de 14.2 mm en quienes tuvieron biopsia negativa y de 17.7 mm, cuando la biopsia fue positiva.

Conclusión

La presencia de imágenes de Resonancia Magnética multiparamétrica de Próstata informadas como sospechosas en pacientes en plan de re-biopsia, están asociadas a una mayor detección de Cáncer de Próstata.

Por otra parte, la ausencia de imágenes sospechosas en la IRMmp no descarta la presencia de tumor.

ABSTRACT

Background: The prostate cancer (PCa) detection have been improved during last years through the use of mpMRI. The aim of this research was to compare the PCa detection rate between patients who underwent mpMRI or not before a repeat prostate biopsy.

Methods: We retrospectively review the medical reports from January 2012 to June 2017, and all patients with previous negative biopsy were selected. Our research was developed at Hospital Privado Centro Médico Universitario. According to the antecedent of mpMRI before biopsy two groups were performed.

Results: A total of 88 patients were included. We found two groups with 44 patients each one. The mean age was 64 years old, the mean PSA was 10.4 ng/dl, the mean prostate volume was 60 cc. The average of previous prostate biopsy was 1.37, with an average of 14.3 and 17.6 prostatic punctures in the previous and last biopsy session. The histologic findings were BPH or prostatitis in most patients before final biopsy. The Cancer detection rate (CDR) was 31% (27/88). We found 43.2% and 18.6% CDR between patients who underwent mpMRI before biopsy and patients without mpMRI, respectively. A total of 17/44 mpMRI were reported as suspicious. The CDR was 59% and 33%, at suspicious and non-suspicious mpMRI groups, respectively (OR 4.7). We didn't find difference on CDR between patients with non-suspicious mpMRI or without it.

The mpMRI S, E, PPV and NPV were 52.6%, 72%, 58.8% and 66.6%, respectively. The ISUP 2 group was found in 37% of cases. The complication rate was 4.5%.

Conclusions: The suspicious mpMRI was related to a higher Cancer detection rate after a previous negative biopsy. Otherwise, a normal mpMRI it doesn't suggest absence of prostate cancer.

I. INTRODUCCIÓN

1. LA PRÓSTATA

1.1 Embriología

La próstata deriva del endodermo, el cual da origen al tubo intestinal primitivo. Éste se diferencia en 3 regiones: intestino anterior, intestino medio, y en intestino posterior. Luego, es seguido por una dilatación en el extremo caudal que crea la cloaca.

En la cuarta semana del desarrollo, la cloaca es dividida por el tabique uorrectal; se conforman: el recto y el seno urogenital primitivo. Finalmente, éste último se segmentará en vejiga urinaria a nivel craneal, y uretra a nivel distal.

Hacia la semana 10 del desarrollo, caudal al cuello de la vejiga, comienzan a crecer desde el seno urogenital, las primeras yemas celulares epiteliales de la próstata.

La gónada del embrión masculino induce la regresión del conducto de Müller (paramesonéfrico), cuyo único vestigio en el adulto, en condiciones normales, es el utrículo prostático.

A partir del conducto de Wolff (mesonéfrico), por medio de la testosterona, se desarrollan el epidídimo, conducto deferente, conducto eyaculador y vesícula seminal.

El crecimiento y desarrollo prostáticos dependen de la producción de andrógenos por la gónada masculina. Entre las semanas 11 y 14, el número de yemas aumenta progresivamente, luego se canalizan dando lugar al sistema tubuloacinar de la glándula. («Desarrollo embriológico y postnatal de la próstata» 2018)

A continuación, se observan en el esquema, las sucesivas diferenciaciones que se suceden en el periodo gestacional acorde a la semana de desarrollo (**Figura 1**).

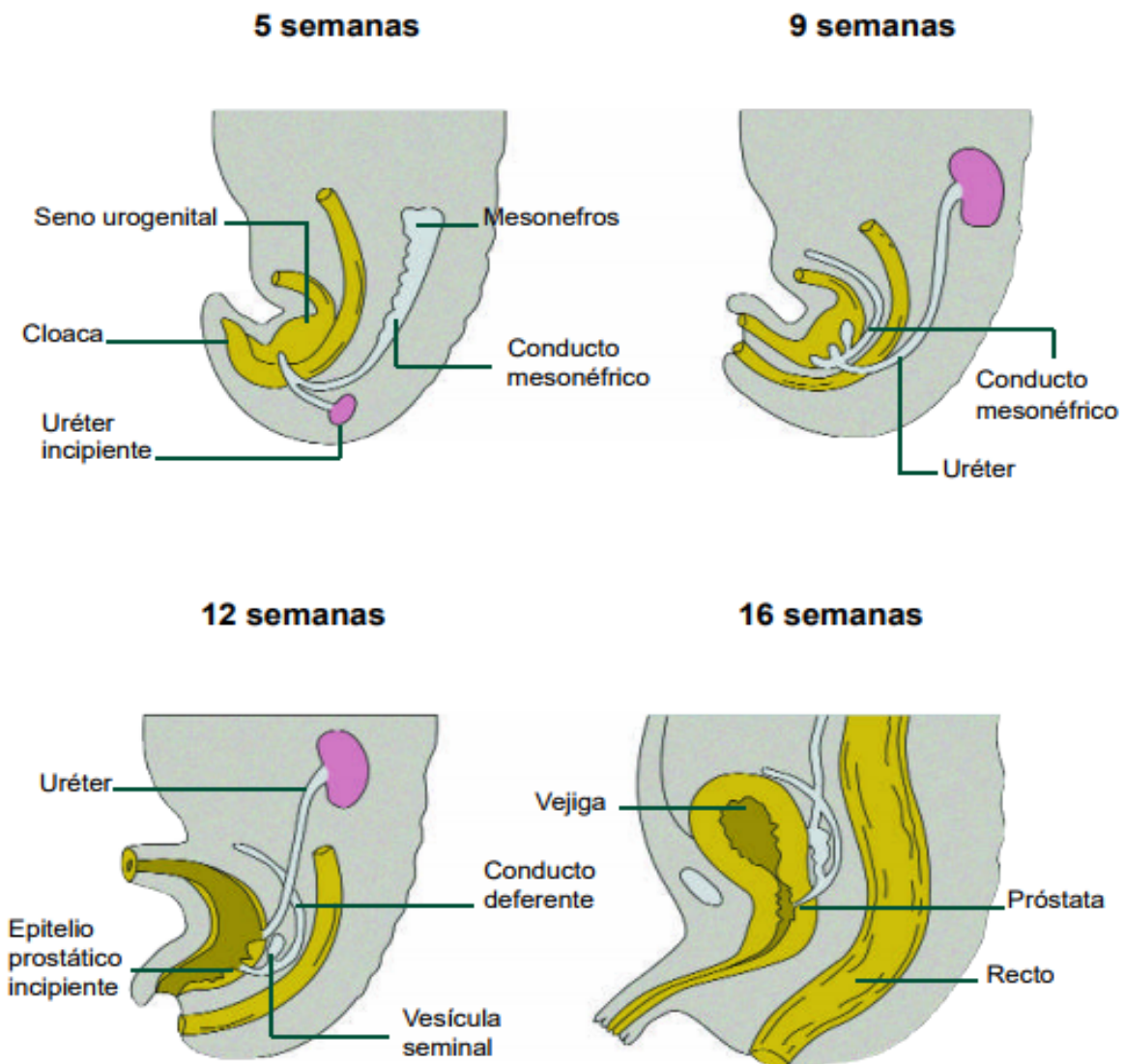


FIGURA 1. Esquema que muestra la embriogénesis de la próstata y del aparato urinario. La glándula se desarrolla en la base de la vejiga a medida que crece desde la uretra y se une con el mesénquima circundante. (Tomado sin modificación de: Desarrollo Embriológico y Postnatal de la Próstata, de José Ignacio López, pág. 35)

1.2 Anatomía

La glándula prostática tiene forma y tamaño similar a una castaña, y pesa aproximadamente 20 grs. en el adulto joven. Se sitúa en la pelvis menor, detrás del pubis, delante de la ampolla rectal, debajo de la vejiga y rodeando la uretra. Se describen en la próstata un superficie anterior, 2 laterales, un vértice en su parte inferior, y una base amplia hacia arriba contigua a la base de la vejiga (**Figura 2**).

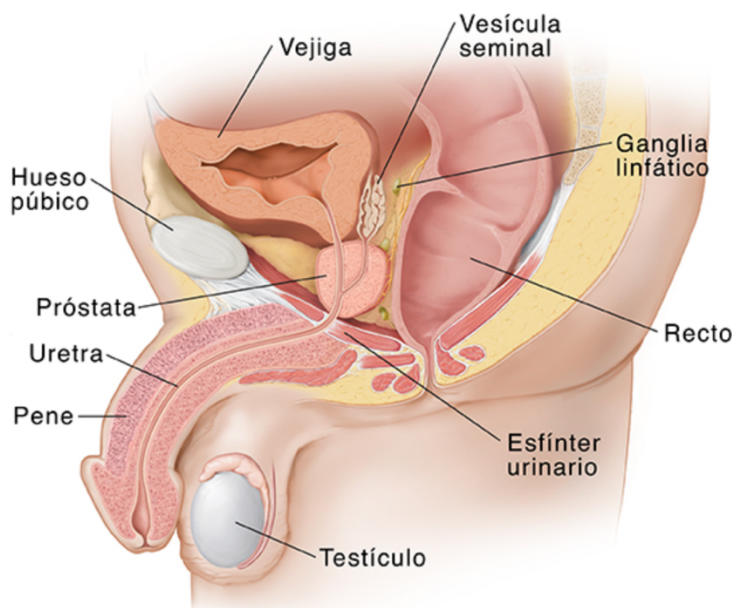


FIGURA 2. Anatomía de la Próstata. (tomado de <https://www.fairview.org/patienteducation/87096>).

Se encuentra envuelta por una cápsula compuesta por elastina, colágeno y abundante músculo liso. Posterolateralmente, la cápsula tiene un espesor de 0.5 mm. Sobre la superficie anterior y lateral, la cápsula se fusiona con la continuación visceral de la fascia endopélvica. Próximo al ápex (vértice), desde su superficie anterior, se extienden los ligamentos puboprostáticos, lo cuales fijan la próstata al pubis. Hacia los lados, la próstata se asienta sobre la porción pubococcígea del músculo elevador del ano, con el cual guarda estrecha relación.

La próstata esta compuesta aproximadamente en un 30 por ciento por estroma fibromuscular y un 70 por ciento por elementos glandulares. La uretra discurre a lo largo de la próstata; y habitualmente, se encuentra más próxima a su superficie anterior. El revestimiento uretral a nivel prostático es epitelio transicional.

El verumontanum se ubica en la línea media de la uretra posterior, allí desembocan los conductos eyaculadores. En los surcos laterales a éste, denominados senos prostáticos, desembocan los conductos de las glándulas prostáticas. En su punto medio, la uretra hace un ángulo de 35 grados hacia delante, y divide los segmentos proximal y distal de la uretra.

Los dos conductos eyaculadores, procedentes de la convergencia de las vesículas seminales y de los conductos deferentes, recorren la próstata en un plano paralelo al segmento distal de la uretra hasta el colículo seminal, donde desembocan en la uretra distal.

Mc Neal describió cuatro regiones en la glándula prostática. La zona periférica, que representa el 70% de la masa glandular prostática, rodea la zona central por detrás, lateralmente, y por debajo. Es en esta zona donde se desarrolla más frecuentemente el CaP, aproximadamente 80%. Al ser la misma de ubicación posterior, estando en íntimo contacto con la pared del recto, es accesible al tacto.

La zona central, representa aproximadamente el 25% de la glándula, se encuentra envolviendo a los conductos eyaculadores. Se diferencia por sus características tanto morfológicas como histológicas. Presenta una longitud de sus conductos mayor que el resto de las áreas, y el citoplasma de las células secretoras es más granular y oscuro.

La zona transicional, corresponde al 5% restante de la próstata, está formada por un pequeño conjunto de conductos que proceden de un mismo punto en la unión entre los segmentos proximal y distal de la uretra. Ésta es la principal región donde se origina la hiperplasia benigna de próstata.

El estroma anterior fibromuscular es una gruesa capa de tejido conectivo que cubre por entero la cara anterior de la próstata y que rodea la porción de uretra próxima al cuello vesical (**Figura 3**).

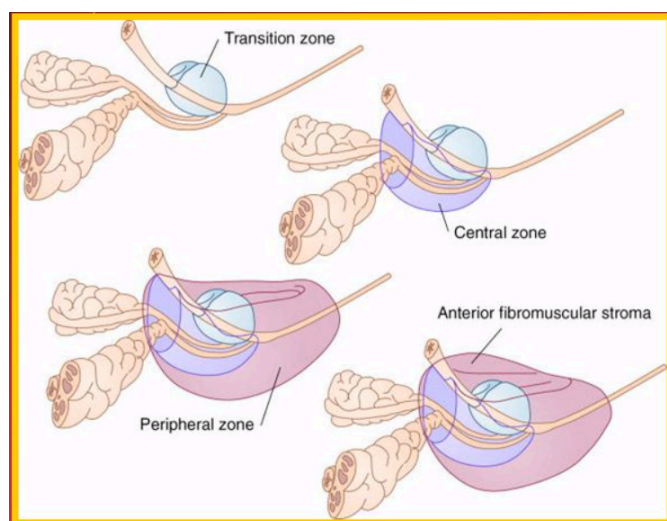


FIGURA 3. Áreas de Mc Neal de la Próstata. (Tomado de Campbell 11va Edición 2016). Traducción: Transition zone: zona transicional, Central zone: zona central, Peripheral zone: zona perisférica, Anterior fibromuscular stroma: estroma fibromuscular anterior.

La importancia de estas zonas queda señalada por las especificidades topográficas observadas en las enfermedades prostáticas. La zona periférica es la más propensa a los procesos inflamatorios, y es el punto de origen de la mayor parte de los carcinomas prostáticos. Los otros carcinomas, aunque menos frecuentes, proceden de la zona de transición. La zona central está respetada por la inflamación, y los carcinomas suelen observarse en ella por extensión a partir de áreas vecinas. La zona de transición y la región periuretral son los sitios predilectos de la HPB.

La próstata está inervada por fibras simpáticas y parasimpáticas, provienen del plexo pelviano, y discurren hacia la próstata a través de los nervios cavernosos. Las fibras nerviosas parasimpáticas provocan la secreción de las glándulas prostáticas y la contracción de la cápsula prostática.

El drenaje linfático de la próstata se realiza a través de vasos linfáticos que drenan en la superficie exterior de la misma, formando la red periprostática, que drena tanto en los ganglios de la cadena ilíaca externa, como en ganglios sacros y ganglios hipogástricos.

1.3 Fisiología

La función principal de la próstata es la secreción del líquido prostático, el cual, junto a las secreciones de las vesículas seminales y los espermatozoides del conducto deferente, constituyen el semen

Además, tiene la función de brindar un pH adecuado, alcalino, el cual protege a los espermatozoides contrarrestando el pH ácido del tracto genital femenino. Otra tarea importante de la próstata, es la licuefacción del plasma seminal, lo cual permite la salida de los espermatozoides y su posterior desplazamiento. Esta función es realizada por una enzima, el denominado APE. Éste se encuentra en una concentración muy elevada en el semen, teniendo una relación de 1.000.000/1 en relación a la concentración plasmática.

Otros elementos producidos por la próstata son la fosfatasa ácida, zinc y la albúmina. Los cuales influyen en la proliferación celular, la protección de los espermatozoides, y aportan nutrientes al líquido seminal.

1.4 Histología e histopatología

En general, los componentes glandulares de la próstata son túbuloalveolares, con una ramificación simple, y están revestidos por un epitelio cuboide o cilíndrico no estratificado. Entre las células secretoras se encuentran células neuroendocrinas cuya función aún se desconoce. Por debajo de las células epiteliales, cada acino está revestido por células basales aplanadas, y se cree que éstas son las células madres del epitelio secretor. Además, los acinos suelen rodearse por una capa delgada de músculo liso y tejido conectivo estromal (**Figura 4**).



FIGURA 4. Corte histológico de la Próstata. E: estroma, G: glándula. Próstata humana. Hematoxilina-eosina (4x). Obsérvese la ramificación de las glándulas dentro del tejido conjuntivo fibroso (estroma) que caracteriza a la glándula. Disponible en: www.unioviedo.es.

En cuanto a las alteraciones histológicas más frecuentes encontradas en la próstata, debemos nombrar la hiperplasia prostática benigna, las prostatitis y el cáncer.

El cáncer de próstata más frecuente es el Adenocarcinoma acinar infiltrante (**Figura 5**). Además, podemos encontrar carcinomas ductales de los conductos de las glándulas prostáticas, los cuales son muy poco frecuentes, así como también, excepcionalmente, se pueden detectar tumores neuroendocrinos.

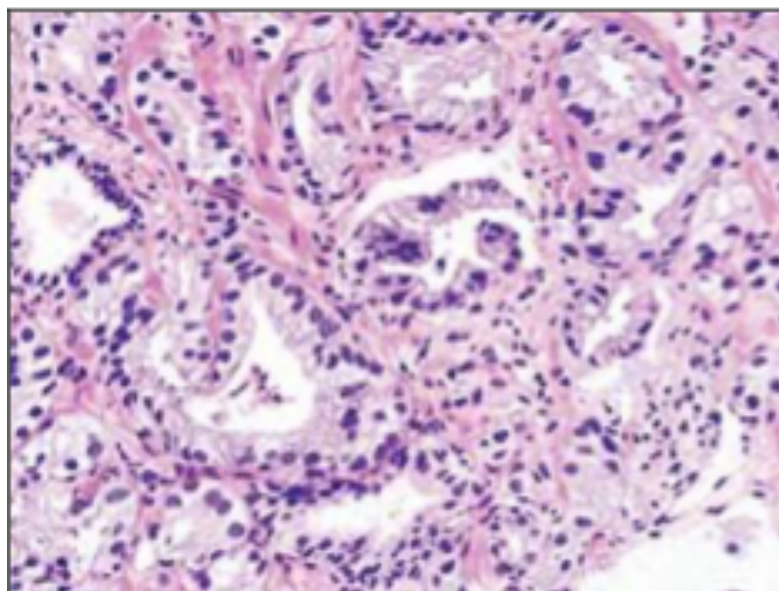


FIGURA 5. Corte histológico de un adenocarcinoma prostático. Disponible en: <http://www.galenusrevista.com/Crioterapia-en-cancer-prostatico-y.htm>

Las células características del adenocarcinoma de próstata presentan núcleos agrandados hipercromáticos, con nucléolos prominentes y abundante citoplasma. La capa de células basales está ausente en el cáncer de próstata, pero presente en las glándulas normales y en la hiperplasia benigna de próstata.

El adenocarcinoma de próstata está compuesto por glándulas de tamaño intermedio o pequeño, con tendencia a la agrupación irregular, creciendo entre glándulas grandes benignas. A medida que se pierde la diferenciación, el tamaño de las glándulas se reduce, pudiendo fusionarse entre sí y adoptando forma de cordón. La detección de invasión extracapsular o perineural son criterios de mayor agresividad y malignidad .

El cáncer de próstata se clasifica utilizando el sistema de Gleason (**Figura 6**), que se basa en la apariencia microscópica de la arquitectura glandular de la próstata. Como el tumor muchas veces es heterogéneo suelen existir diferentes patrones. Primero se da una clasificación entre 1 y 5 al patrón más dominante, y después al segundo patrón más prevalente. Los grados se suman para obtener la puntuación de Gleason, que va actualmente de 6 a 10. El grado histológico, y su respectiva puntuación de Gleason, como tal, es el factor pronóstico más importante en el cáncer de próstata. (Camus y Sordo 2017).

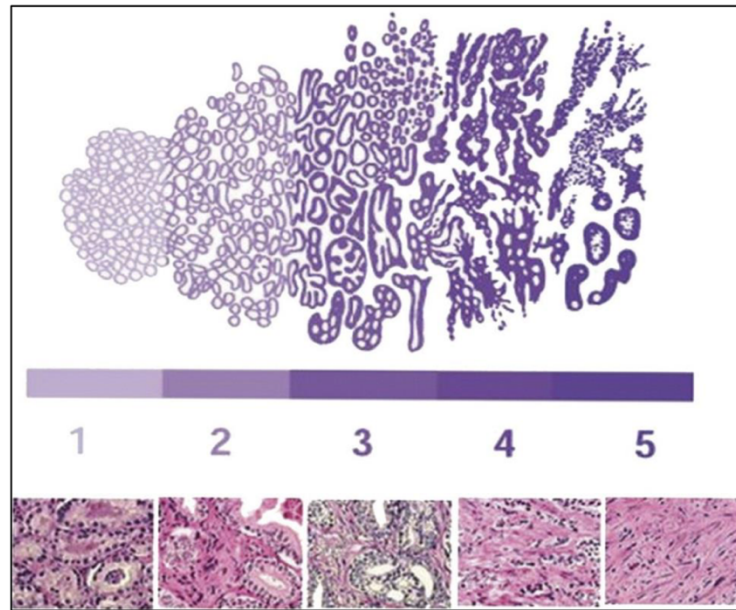


FIGURA 6. Diagrama esquemático del sistema de clasificación de Gleason.. Arriba: dibujo original de Gleason de cada grado. Debajo: las imágenes histológicas correspondientes a cada grado. Disponible: <https://www.google.es/search?q=gleason+grading+system&source>.

El grado indica el progreso de la diferenciación glandular, es decir, el grado 1 indica tumores bien diferenciados, mientras que el 5 es un tumor poco diferenciado. (Figura 7).

| | | | |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|
| | Gleason patterns 1-3 distinct, discrete, individual glands | Gleason score ≤ 6 | Grade group I |
| | | | |
| | Gleason pattern 4 fused, cribriform, or poorly-formed glands, or glomerular | Gleason score $3+4=7$ | Grade group II |
| | | | |
| | Gleason pattern 4 fused, cribriform, or poorly-formed glands, or glomerular | Gleason score $4+3=7$ | Grade group III |
| | | | |
| | Gleason pattern 4 fused, cribriform, or poorly-formed glands, or glomerular | Gleason score $4+4=8$ $3+5=8$ $5+3=8$ | Grade group IV |
| | | | |
| | Gleason pattern 5 comedo necrosis, cords, sheets, solid nests, single cells | Gleason score $4+5=9$ $5+4=9$ $5+5=10$ | Grade group V |
| | | | |

FIGURA 7. Patrones histológicos de la escala de Gleason modificada (Tomado de Chen, N., & Zhou, Q. (2016). The evolving Gleason grading system.)

2. CÁNCER DE PRÓSTATA

2.1 Incidencia y Mortalidad

a) Mundial

A nivel internacional se dispone de la información estadística publicada por IARC (*International Agency for Research on Cancer*), ente que estableció plataformas predeterminadas para recopilación de datos oncológicos para su posterior análisis y publicación. Este esfuerzo internacional se conoce como Proyecto Globocan (<https://gco.iarc.fr>) del “*Global Cancer Observatory*” dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En el 2018 el CaP constituyó el 7,1% de los nuevos diagnósticos oncológicos, incluyendo ambos sexos y todas las edades (**Gráfico 1**). En cuanto a mortalidad, el 3,8% de los decesos (causa oncológica) en 2018 se debieron a CaP (**Gráfico 2**).

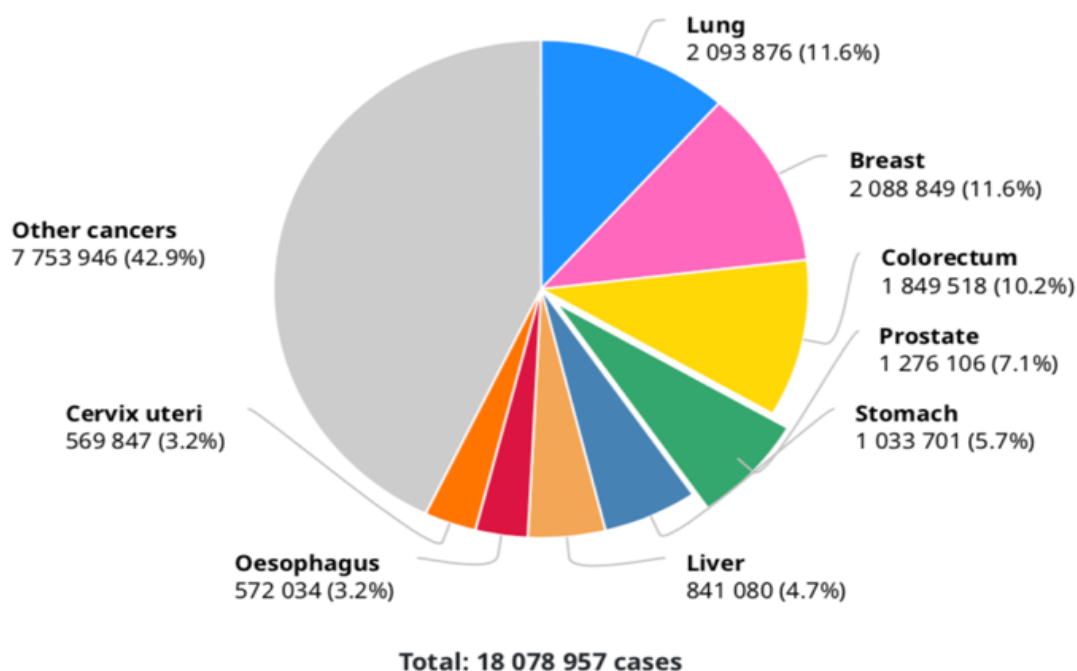


GRÁFICO 1. Incidencia de tumores en 2018 para ambos sexos y todas las edades. (Tomado de Globocan 2018).

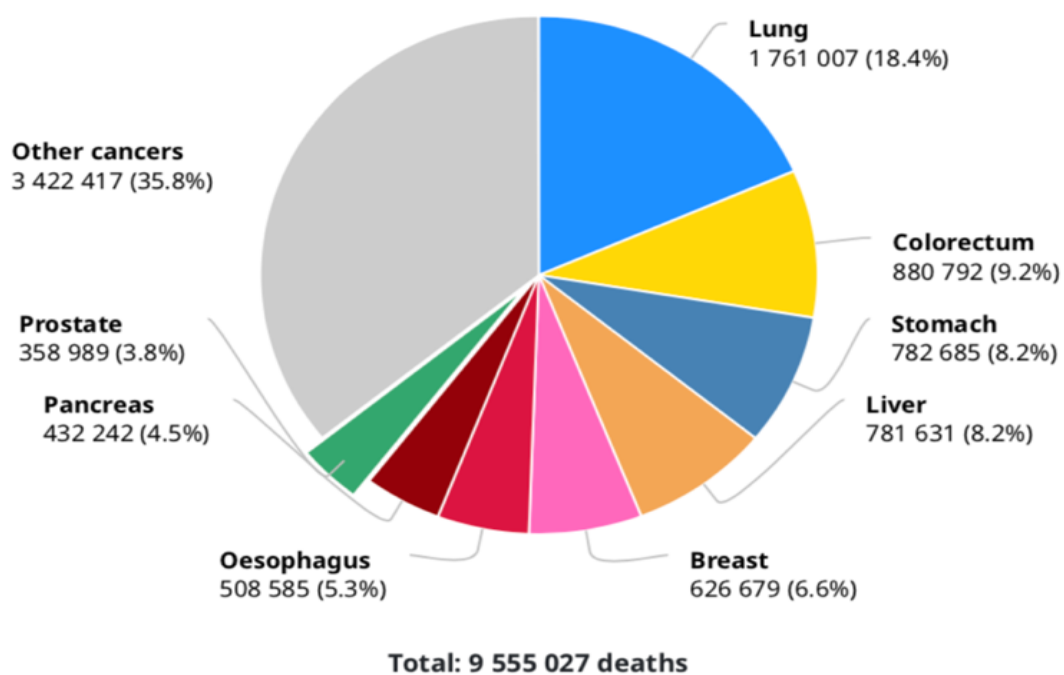


GRÁFICO 2. Mortalidad por tumores en 2018 para ambos sexos y todas las edades. (Tomado de Globocan 2018).

Los siguientes **Gráficos (3 y 4)** muestran en colores la incidencia y mortalidad del CaP a nivel mundial en cada país incluido en el proyecto GLOBOCAN. Dichas escalas colorimétricas están medidas cada 100.000 habitantes.

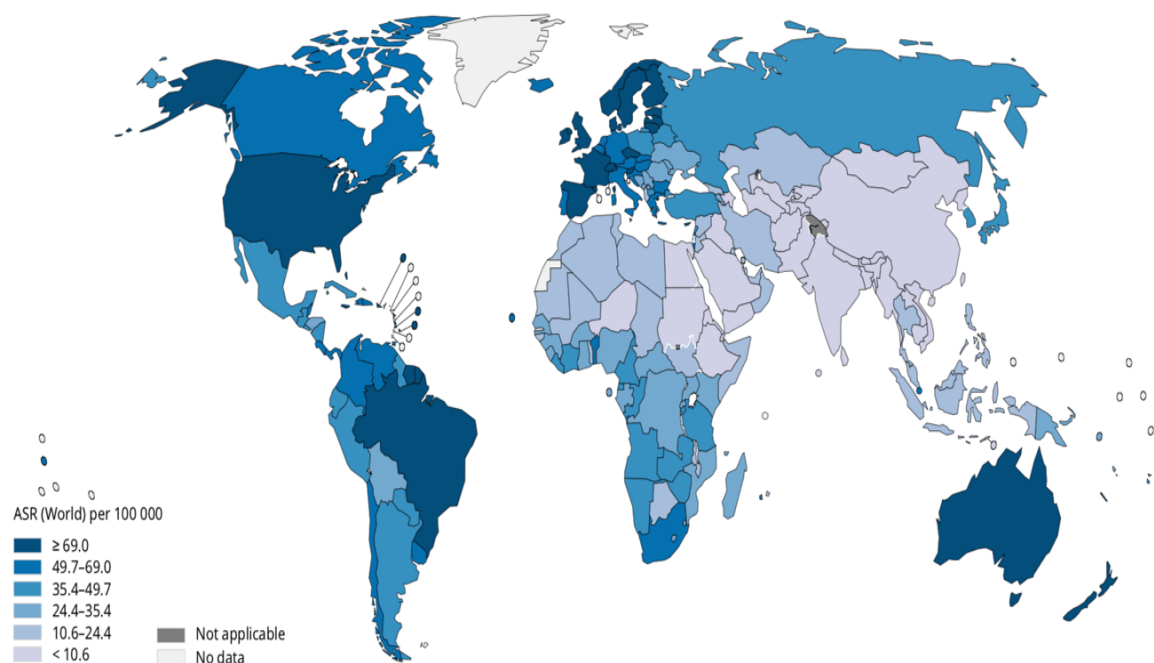


GRÁFICO 3. Incidencia mundial, Cáncer de Próstata. (Tomado de Globocan 2018).

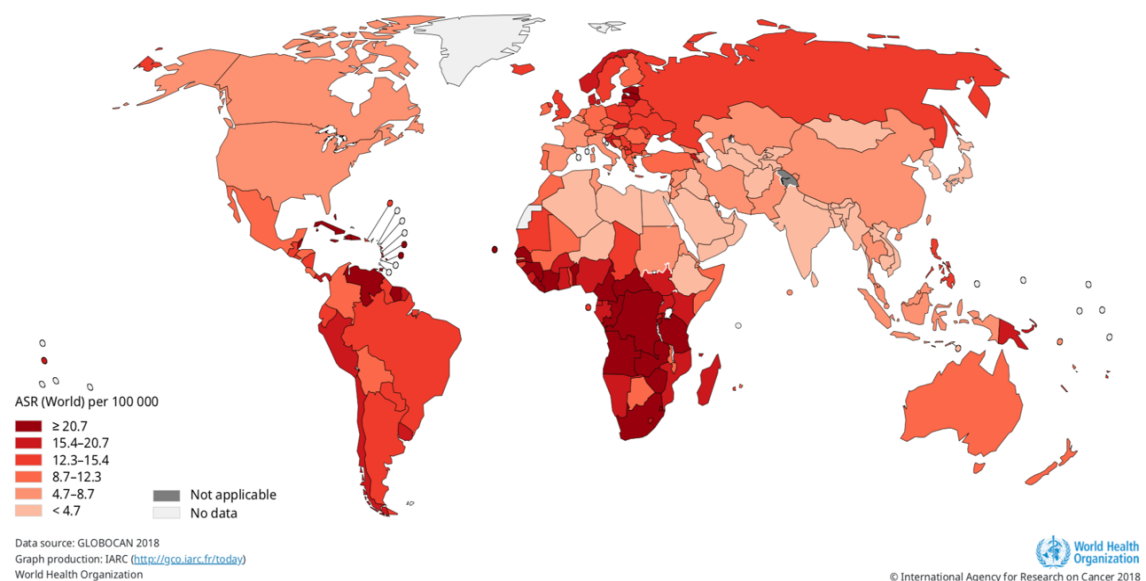


GRÁFICO 4. Mortalidad mundial, Cáncer de Próstata. (Tomado de Globocan 2018).

En el siguiente gráfico, considerando sólo a los hombres, se puede ver como el CaP constituye 29,3% de los nuevos diagnósticos oncológicos y da cuenta del 7,6% de la mortalidad por cáncer a nivel mundial. **(Gráfico 5).**

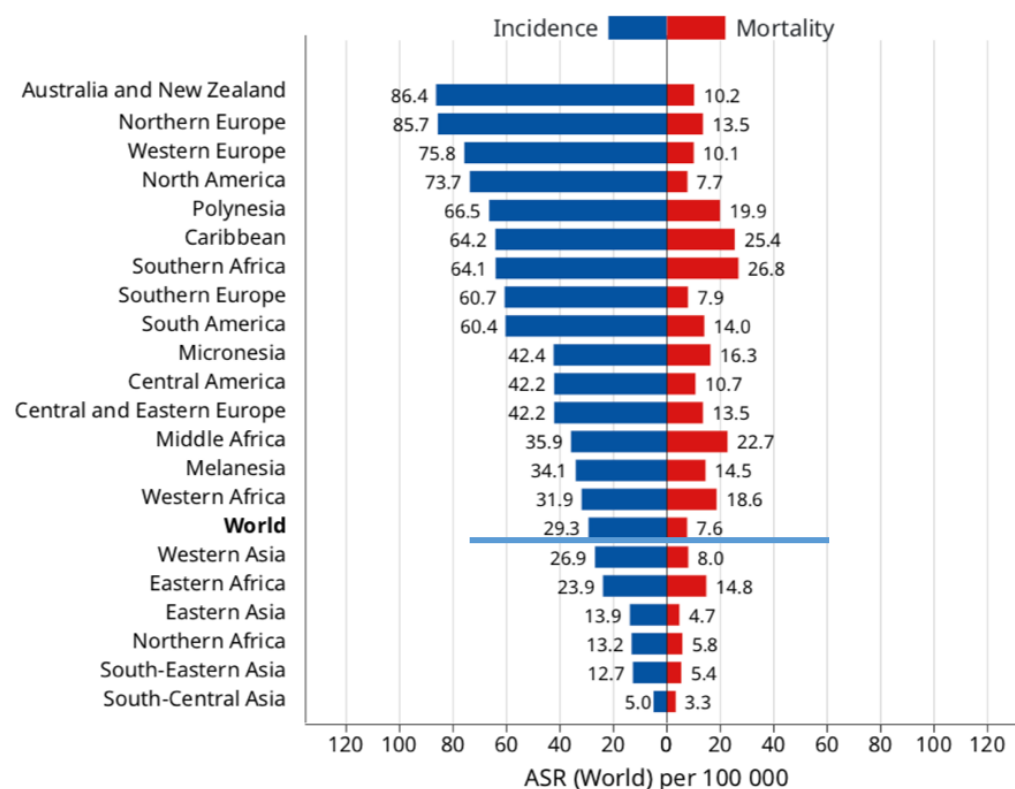


GRÁFICO 5. Correlación entre Incidencia y mortalidad mundial por CaP en hombres. (Tomado de Globocan 2018).

b) Latinoamérica

En el análisis por regiones, se observó que, en Latinoamérica, el CaP constituyó el 27.9% de nuevos casos en hombres en 2018. (Gráfico 6).

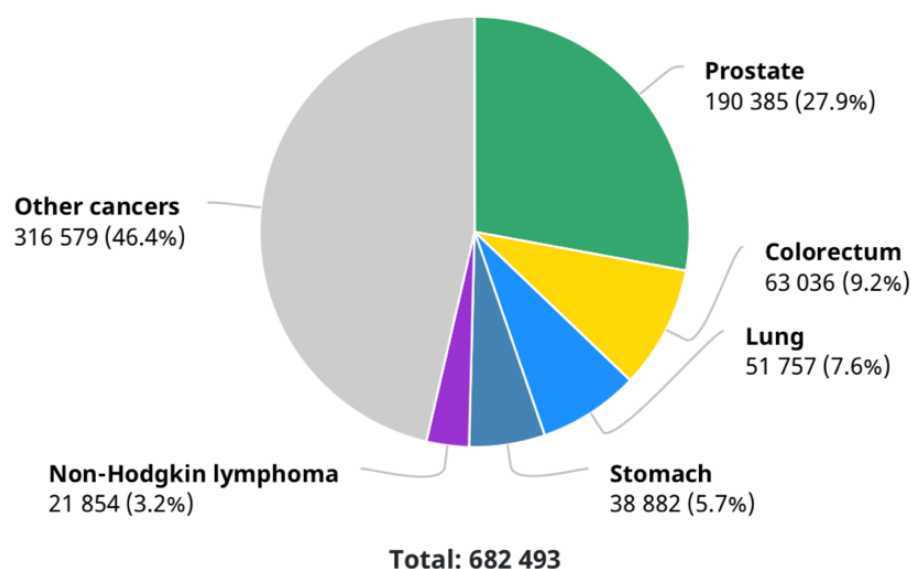


GRÁFICO 6. Incidencia Latinoamérica Cáncer de Próstata en hombres. (Globocan marzo 2019).

La mortalidad por cáncer de próstata, según el mismo ente, fue del 13.9%, para el 2018 en hombres. **(Gráfico 7).**

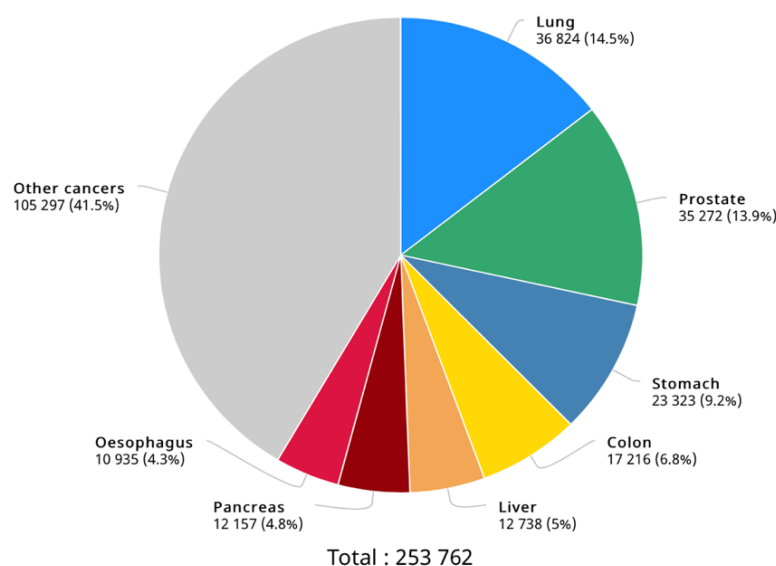


GRÁFICO 7. Mortalidad Latinoamérica Cáncer de Próstata en hombres en 2018. (Globocan marzo 2019).

c) Argentina

Estos resultados se estimaron en base a la recopilación de datos durante el periodo 2001-2010 (mortalidad) y 2003-2007 (incidencia), realizados en seis centros distribuidos en el país, representando sólo el 12% de la población nacional en ese momento. Datos considerados por el ente investigador como de baja calidad para análisis de mortalidad y alta calidad para incidencia. No obstante, la cifras del IARC a través de Globocan 2018, suelen ser la referencia a nivel nacional e internacional para transmitir información respecto a las estadísticas del país («Globocan 2018» 2018). A continuación, se observa en la Tabla que incluye ambos sexos, una incidencia del 9% y mortalidad de 5.8% para CaP **(Tabla 1).**

Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

| Cancer | New cases | | | | Deaths | | | |
|-----------------------|-----------|------|------|----------|--------|------|------|----------|
| | Number | Rank | (%) | Cum.risk | Number | Rank | (%) | Cum.risk |
| Breast | 21 558 | 1 | 16.7 | 8.28 | 6 380 | 3 | 9.3 | 1.99 |
| Colon | 12 411 | 2 | 9.6 | 2.30 | 7 462 | 2 | 10.8 | 1.19 |
| Prostate | 11 600 | 3 | 9.0 | 5.58 | 3 974 | 5 | 5.8 | 1.04 |
| Lung | 11 595 | 4 | 9.0 | 2.39 | 10 662 | 1 | 15.5 | 2.18 |
| Kidney | 4 889 | 5 | 3.8 | 1.04 | 2 314 | 7 | 3.4 | 0.45 |
| Pancreas | 4 878 | 6 | 3.8 | 0.85 | 4 683 | 4 | 6.8 | 0.80 |
| Cervix uteri | 4 484 | 7 | 3.5 | 1.68 | 2 231 | 8 | 3.2 | 0.80 |
| Stomach | 3 980 | 8 | 3.1 | 0.75 | 3 202 | 6 | 4.7 | 0.57 |
| Bladder | 3 631 | 9 | 2.8 | 0.63 | 1 599 | 14 | 2.3 | 0.22 |
| Thyroid | 3 482 | 10 | 2.7 | 0.68 | 265 | 23 | 0.39 | 0.04 |
| Non-Hodgkin lymphoma | 3 405 | 11 | 2.6 | 0.67 | 1 620 | 12 | 2.4 | 0.29 |
| Rectum | 3 018 | 12 | 2.3 | 0.59 | 1 178 | 17 | 1.7 | 0.20 |
| Brain, nervous system | 3 001 | 13 | 2.3 | 0.57 | 1 616 | 13 | 2.3 | 0.32 |
| Leukaemia | 2 934 | 14 | 2.3 | 0.50 | 2 098 | 10 | 3.1 | 0.33 |
| Corpus uteri | 2 412 | 15 | 1.9 | 0.94 | 895 | 18 | 1.3 | 0.27 |
| Liver | 2 343 | 16 | 1.8 | 0.43 | 2 113 | 9 | 3.1 | 0.38 |
| Ovary | 2 330 | 17 | 1.8 | 0.87 | 1 321 | 16 | 1.9 | 0.47 |
| Oesophagus | 2 299 | 18 | 1.8 | 0.42 | 1 891 | 11 | 2.7 | 0.33 |
| Testis | 1 724 | 19 | 1.3 | 0.55 | 205 | 27 | 0.30 | 0.07 |
| Melanoma of skin | 1 703 | 20 | 1.3 | 0.33 | 592 | 21 | 0.86 | 0.10 |
| Gallbladder | 1 648 | 21 | 1.3 | 0.31 | 1 339 | 15 | 1.9 | 0.24 |
| Lip, oral cavity | 1 465 | 22 | 1.1 | 0.29 | 581 | 22 | 0.84 | 0.11 |
| Larynx | 1 364 | 23 | 1.1 | 0.30 | 842 | 19 | 1.2 | 0.17 |

TABLA 1. Incidencia y Mortalidad por CaP en Argentina (Globocan, mayo 2019).

Cuando se considera sólo a la población masculina, se encuentra para el 2018 una incidencia estimada de 19.7% y una mortalidad de 11.3% (**Gráficos 8 y 9**, respectivamente).

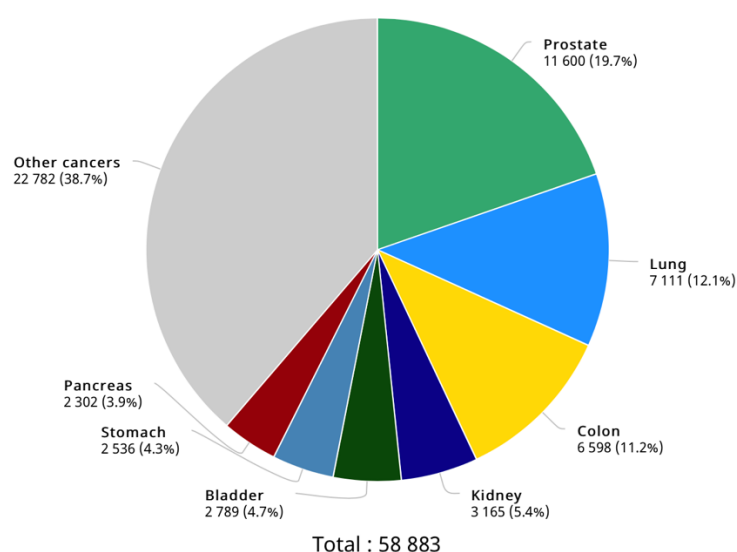


GRÁFICO 8. Incidencia de CaP en Argentina, en hombres en 2018. (Globocan; marzo 2019).

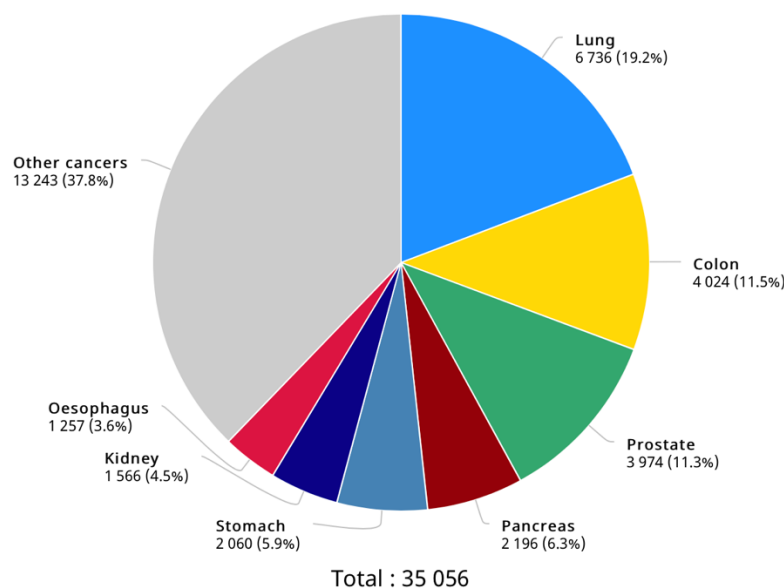


GRÁFICO 9. Mortalidad de CaP en Argentina, en hombres en 2018. (Globocan; marzo 2019).

d) Córdoba

En Córdoba se dispone desde hace algunos años del Registro Provincial de tumores que busca optimizar las cifras oncológicas locales. De acuerdo a su frecuencia, las tres primeras localizaciones en varones son: el cáncer de próstata (7.516 casos), pulmón (5.660 casos) y colorrectal (4.981 casos). (Datos de la provincia en el periodo 2004-2013). («Publicación registro de tumores 2004-2013»).

A continuación, se observa la correspondiente estadística. La incidencia y mortalidad ajustada a la edad en la Ciudad de Córdoba en el periodo comprendido entre 2004-2013, fue de 35.8 y 14.6%, respectivamente (**Gráfico 10**), siendo el CaP el tumor de mayor incidencia a nivel local.

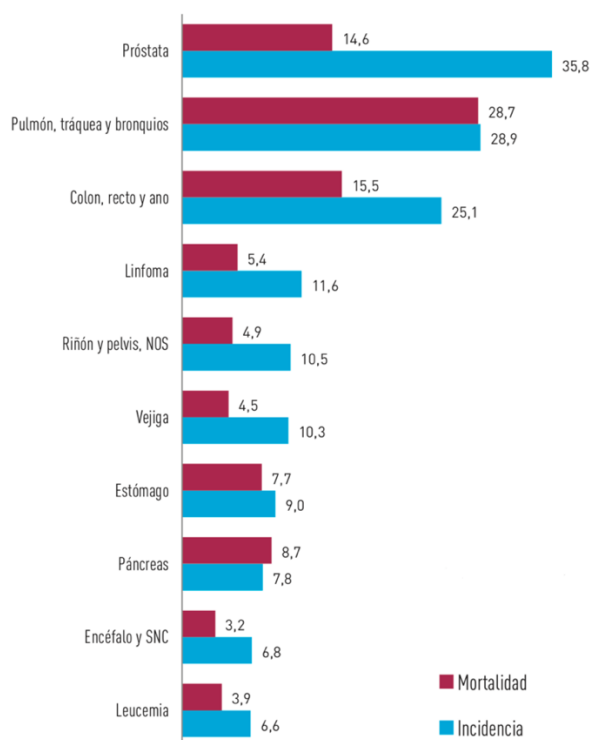


GRÁFICO 10. Incidencia y Mortalidad Oncológica; periodo 2004-2013 en Córdoba.

En el siguiente Gráfico se puede observar la tasa de incidencia y mortalidad ajustada por edad en hombres en Córdoba desde 2004-2013 (**Gráfico 11**).

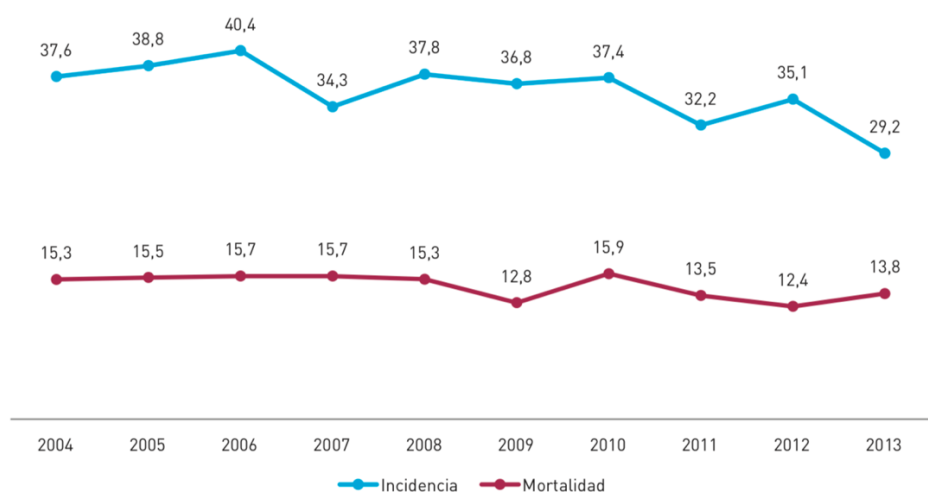


GRÁFICO 11. Tasa de incidencia y mortalidad ajustada por edad en hombres en Córdoba entre 2004-2013.

2.2 *Biología Molecular*

Es importante el conocimiento general y molecular del desarrollo y fisiología de la próstata. El cese o reactivación de procesos del desarrollo, parecen intervenir tanto en la HPB como en el cáncer de próstata. Además, el proceso fisiológico del APE y otros componentes celulares, está ganando importancia en el desarrollo y búsqueda de biomarcadores.

Hay diferentes contextos en el CaP órgano-confinado en los cuales los biomarcadores son necesarios: en métodos de cribado, pacientes con biopsia previa negativa, pre tratamiento con diagnóstico reciente y post prostatectomía radical.

a. Biomarcadores sanguíneos:

APE: conocida como Calicreína humana 3. Su función es licuar el coágulo seminal. En su mayor porcentaje suele ir unido a proteínas (70-80%). Es órgano-específico, pero no cáncer-específico, por lo cual tiene su controversia el uso rutinario. Su elevación puede responder a procesos inflamatorios, hiperplasia prostática benigna o el cáncer. La falta de abstinencia, el uso prolongado de bicicleta, el masaje rectal, la instrumentación urológica, pueden influir en los valores del APE. Su utilidad en la práctica clínica interviene en el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento post tratamiento.

APE libre: parece que el APE producido por las células tumorales escapa al proceso proteolítico que lo libera de las proteínas-ligando, por lo cual disminuye la fracción libre en sangre. Su utilidad se encuentra en pacientes con valores de APE menor a 10 ng/dl. El valor de corte de la relación APE libre/ APE total ha sido motivo de muchas publicaciones, y los resultados variables. Los más utilizados como punto de corte, son 14 y 18%, por debajo de estos niveles, se recomienda realizar BP. Hay otras isoformas de APE libre que sólo se mencionarán, como son el proPSA, el BPSA (asociado a HPB) y el APE libre intacto.

PSMA: El antígeno prostático específico de membrana, se encuentra en la membrana celular de las células epiteliales de la próstata. Es una proteína de transmembrana, la cual se puede encontrar también en otros órganos (SNC e intestino). Pareciera estar sobreexpresada en células tumorales y ser un objetivo tentador para la inmunomarcación con fines diagnósticos.

b. Biomarcadores urinarios:

PCA3: un marcador de ARNm no codificador específico de la próstata que se sobreexpresa en el 95% de los CaP cuando se comparan con tejido prostático normal o con hiperplasia benigna de próstata. Es independiente del volumen prostático. Hay una prueba diagnóstica (Progensis ®; Hologic®) que detecta cuantitativamente los niveles de PCA3 en orina y líquido prostático.

Si bien no ha sido muy determinante su uso, la FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado el uso del PCA3 Score con un punto de corte de 25 (PCA3/PSA ARNm), como indicador de necesidad de biopsia en pacientes con biopsia previa negativa, remarcando su alto valor predictivo negativo de 90%, su sensibilidad de 77.5%, su especificidad de 57.1% y su valor predictivo positivo de 33.6%. Se utiliza en nomogramas como factor pronóstico, pero individualmente, al igual que los demás biomarcadores, no puede por sí mismo considerarse determinante.

Gen de fusión TMPRSS2-ERG: La presencia del gen de fusión en orina y la no detección de CaP en la biopsia plantea la recomendación de re-biopsia temprana, debido a la alta especificidad que ofrece este biomarcador. Se ha combinado con el PCA 3 con el fin de aumentar su poder predictivo.

Sarcosina: Es un metabolito de la glicina. Se encontró en orina de pacientes con CaP, se determina en muestras por masaje dígito rectal y su utilidad no sólo serviría para advertir sobre la presencia de CaP sino también sobre el riesgo de progresión y metástasis. A la fecha no está aprobada por la FDA.

Otros, como la Anexina A3 y los microARN que han sido menos concluyentes a la fecha; sin embargo, se los menciona.

c. Biomarcadores Tisulares:

Alfa-metilacil coenzima A racemasa (AMACR): se encuentra en el cromosoma 5 y está sobre-regulada en tejidos con CaP. En estudios de inmunohistoquímica se demostró que la

presencia de AMACR en el tejido de biopsia preveía una S de 97% y una E 100% para la detección de CaP.

Cambios Epigenéticos: cambios en la expresión de genes pueden ocurrir como resultado de alteraciones en el ADN. Las alteraciones epigenéticas no se deben a alteraciones en la secuencia de ADN, incluyen metilación de ADN y acetilación de histonas. Algunos de estos cambios afectan la expresión génica y actúan en la carcinogénesis. El efecto acumulativo ambiental, dieta y stress, a lo largo de la vida, predispone a estos cambios y al desarrollo de cáncer. Uno de los genes más estudiados es el GSTP1 (glutathión-s-transferasa π). Otros genes son el APC (poliposis adenomatosa), el RASSF1 y el RAR β 2; muchos de estos utilizados en tests comerciales (GSTP1, RASSF1 y APC en ConfirmMDx®; MDxHealth). (Alan W. Partin, Craig A. Peters, Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick and Alan J. Wein 2015).

2.3 Diagnóstico

Los exámenes de detección ayudan a identificar el CaP en estadios más tempranos. Las pruebas diagnósticas iniciales consisten en la medición del APE y el examen digital a través del recto. El diagnóstico definitivo se determina a través de la biopsia prostática.

Respecto al tacto rectal, podemos decir que cerca del 20% de los casos el CaP se detecta por este medio, independientemente del nivel de APE. La mayoría de los cánceres de próstata se encuentran en la zona periférica y pueden ser detectados por TR cuando el volumen es $> 0,2$ mL. Si durante el tacto se identifica un área sospechosa, es decir indurada, y en ocasiones nodular o irregular, es indicación de biopsia.

Otros exámenes diagnósticos que pueden indicarse son la ecografía endorrectal, la tomografía computada o resonancia magnética (para establecer extensión local o a distancia), y el centellograma óseo corporal total (**Figuras 8 y 9**).

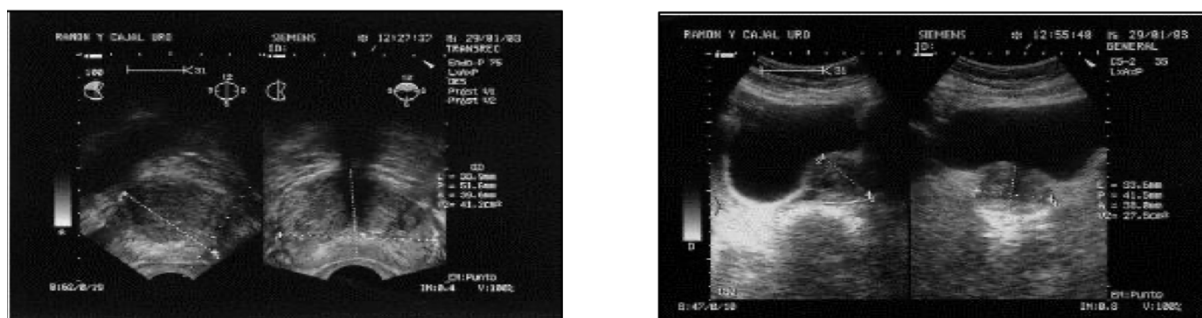


FIGURA 8. Ecografía transrectal (izquierda): sección longitudinal (izquierda) y transversal (derecha). Ecografía abdominal (derecha): sección longitudinal (izquierda) y transversal (derecha). HBP medidas anteroposterior (L), transversal (P) y longitudinal (A). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid.



FIGURA 9. Gammaagrafía ósea: Se aprecian metástasis óseas localizadas fundamentalmente en pelvis, así como dos focos en columna (D12 y L1). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-medicina-nuclear-e-125-articulo-tratamiento-del-dolor-oseo-metastasisco-13079280>

Es importante el diagnóstico temprano a fin de mejorar la sobrevida cáncer-específica. En el registro SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results program*) de los Estados Unidos, se pueden observar con claridad las diferencias en sobrevida cáncer-específica de acuerdo al estadio tumoral al momento del diagnóstico («Cancer of the Prostate - Cancer Stat Facts» 2020)(Gráficos 12 y 13).

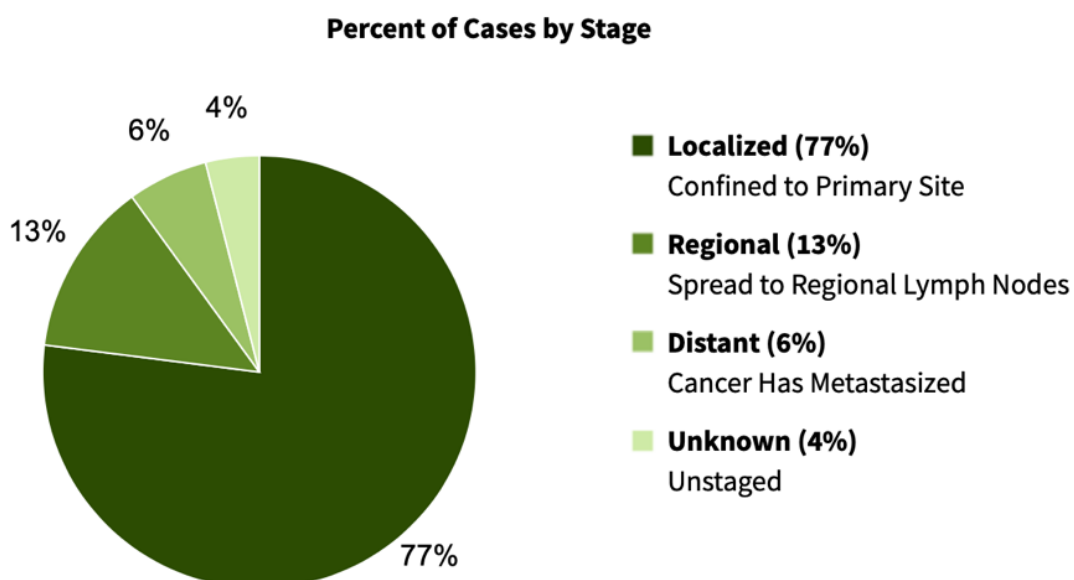


GRÁFICO 12. Estadio tumoral al momento del diagnóstico en los Estados Unidos. (SEER 18 2009-2015, All Races, Males by SEER Summary Stage 2000). Traducción: localized: localizado, regional: regional, distant: a distancia; unknown: desconocido.

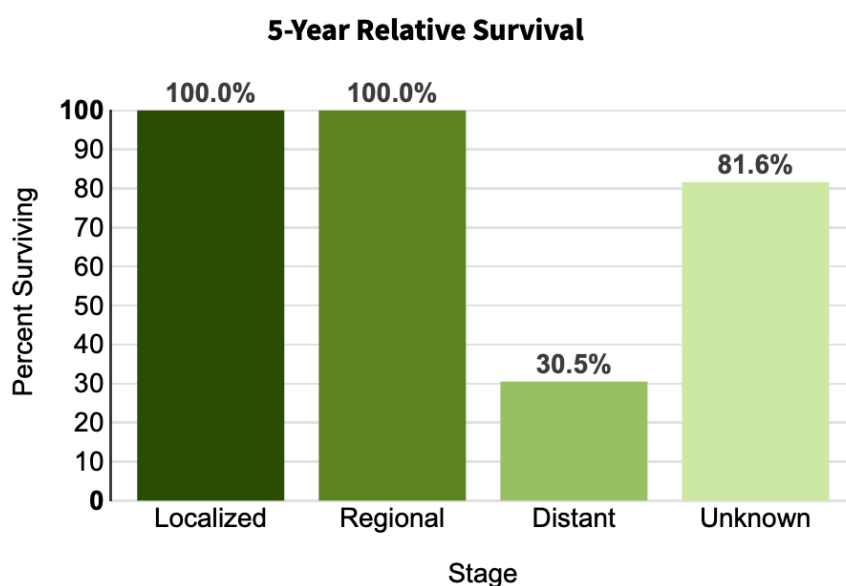


GRÁFICO 13. Sobrevida a 5 años por estadio en los Estados Unidos. (SEER 18 2009-2015, All Races, Males by SEER Summary Stage; 2000).

El diagnóstico suele darse a los 66 años, sin embargo, la edad promedio de muerte es de 80 años en los Estados Unidos. Datos que probablemente no son directamente extrapolables a nuestra población, debido a las diferencias étnicas, expectativa de vida, hábitos nutricionales, tratamientos, etcétera.

2.4 Estadificación

La estadificación puede ser tanto clínica como patológica. Ésta última exige confirmación histológica, y sólo se aplica a los adenocarcinomas de próstata. El sistema más utilizado es el propuesto por la AJCC/UICC (*American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer*), llamado sistema TNM (*Tumor, Node, Metastasis*). Fue publicado en 1978 y luego actualizado en 2010.

T: Tumor primario

Tx: No se puede evaluar el tumor primario.

T0: No hay evidencia de tumor primario.

T1: Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.

T1a: Tumor incidental que se encuentra como hallazgo histológico en un 5% o menos del tejido prostático resecado en la cirugía.

T1b: Tumor incidental que se encuentra como hallazgo histológico en más del 5 % del tejido prostático resecado en la cirugía.

T1c: Tumor identificado mediante biopsia (a causa de elevación del APE).

T2: Tumor limitado a la próstata.

T2a: El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos.

T2b: El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.

T2c: El tumor abarca ambos lóbulos prostáticos.

T3: Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática.

T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).

T3b: Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es.

T4: Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

N: Afectación ganglionar

Nx: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: No se demuestran metástasis ganglionares regionales.

N1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis menor, es decir, los ganglios ilio pélvicos, aquellos localizados por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas primitivas. La lateralidad no afecta a las categorías N.

M: Afectación metastásica

Mx: No se puede evaluar la metástasis a distancia.

M0: No hay metástasis a distancia.

M1: Hay metástasis a distancia.

M1a: Afectación de ganglios linfáticos no regionales.

M1b: Afectación de hueso.

M1c: Afectación en otras localizaciones.

Estadio I: El tumor no se puede palpar y comprende la mitad de un lado de la próstata o incluso menos que eso. Los niveles del APE son bajos. Las células tumorales están bien diferenciadas (cT1a–cT1c o cT2a o pT2, N0, M0, el APE es menor a 10, ISUP 1).

Estadio II: el tumor se encuentra únicamente en la próstata. Los niveles del APE son intermedios o bajos.

Estadio IIA: el tumor no se puede palpar y comprende la mitad de un lado de la próstata o menos. Los niveles del APE son intermedios y las células tumorales están bien diferenciadas (cT1a–cT1c o cT2a, N0, M0, el nivel del APE está entre 10 y 20, ISUP 1).

Este estadio también incluye tumores más grandes limitados a la próstata en la medida que las células tumorales estén bien diferenciadas (cT2b–cT2c, N0, M0, APE menor a 20, ISUP 1).

Estadio IIB: el tumor se encuentra solo dentro de la próstata y puede palparse. El nivel del APE es intermedio. Las células tumorales están moderadamente diferenciadas (T1–T2, N0, M0, el nivel del APE es menor a 20, ISUP 2).

Estadio IIC: el tumor se encuentra solo dentro de la próstata y puede ser lo suficientemente grande para palparse durante el tacto rectal. El nivel del APE es intermedio. Las células tumorales están moderadamente o escasamente diferenciadas (T1–T2, N0, M0, APE menor a 20, ISUP 3-4).

Estadio III: los niveles del APE son altos, el tumor voluminoso o poco diferenciado.

Estadio IIIA: el cáncer se diseminó más allá de la próstata hacia los tejidos adyacentes. Es posible que afecte las vesículas seminales. El nivel del APE es alto. (T1–T2, N0, M0, el nivel del APE es de 20 o más, ISUP 1-4).

Estadio IIIB: presencia de extensión extracapsular y puede haber invadido las estructuras cercanas, como la vejiga o el recto (T3-T4, N0, M0, cualquier APE, ISUP 1-4).

Estadio IIIC: las células tumorales están escasamente diferenciadas (cualquier T, N0, M0, cualquier APE, grupo de grado 5).

Estadio IV: el cáncer se ha diseminado fuera de la próstata.

Estadio IVA: el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales (cualquier T, N1, M0, cualquier APE, cualquier grupo ISUP).

Estadio IVB: el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos distantes, a otras partes del cuerpo o a los huesos (cualquier T, N0, M1, cualquier APE, cualquier grupo ISUP).

3. IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

3.1 *Historia y antecedentes*

Comprender los orígenes de la RM hacen más cercanos y provechosos los alcances actuales de la misma. La era médica de la Resonancia Magnética incluyó esfuerzos y publicaciones de muchos investigadores, a quienes se debe agradecer su dedicación y entrega.

Inicialmente, E. Odeblad y G. Lindstrom, en 1955, obtuvieron espectros del protón de eritrocitos, músculo e hígado de ratas y fluidos humanos. Luego, en los años 60 comenzaron a trabajar los grupos de John Mallard y Jim M.S. Hutchinson, ambos físicos en la Universidad de Aberdeen, en Escocia. Contemporáneos, se destacaron el médico Raymond V. Damadian en el *Downstate Medical Center* de Brooklyn y el bioquímico Donald P. Hollis, en la Universidad *John Hopkins* de Baltimore.

Entre 1963 y 1971, Mallard y colaboradores mostraron las diferencias en los espectros de resonancia de los electrones entre tumores de hígado y riñón. En 1971, apareció el trabajo de Damadian, que se publicó en la revista *Science* bajo el título: “*Tumor detection by nuclear magnetic resonance*”, en el cual propuso que las medidas de resonancia spin-eco pueden ser usadas como un método para discriminar entre tumores malignos y tejido normal en ratas.

Después de 1971, influenciado por el trabajo de Damadian, Mallard exploró las diferencias de resonancia del protón entre tejidos cancerosos y normales encontrando resultados menos claros que los que reportó Damadian, explicando que gran parte de las diferencias en T1 eran dadas por la presencia de agua en estos tejidos. En 1973, Mallard exploró la posibilidad de obtener imágenes y en 1974 con Hutchinson, lograron la primera imagen de un ratón completo.

El avance fundamental para la medicina se produjo cuando el químico estadounidense Paul Lauterbur, en la Universidad de New York, tuvo la idea de codificar espacialmente la señal mediante la aplicación de gradientes magnéticos, y después reconstruir la imagen en forma similar a la tomografía computada. En su trabajo “*Image formation by induced local interactions; example employing magnetic resonance*”, publicado en la revista *Nature* en 1973, mostró que, agregando campos magnéticos adicionales al campo principal, se podía reconstruir una imagen.

Es importante recordar que la reconstrucción de IRM está sustentada en la de la tomografía computada, es decir, en el trabajo fecundo de Johann Radon quien, en 1917 demostró la posibilidad de reconstrucción tridimensional de un objeto, a partir de un juego infinito de sus proyecciones.

Peter Mansfield, físico inglés, en 1973, descubrió en forma independiente que el uso de gradientes de campo magnético producía señales que podrían ser analizadas directamente para proveer la información espacial, incluyendo una descripción matemática de la transformación de una señal temporal a la representación espacial, introduciendo el concepto del espacio-K. Posteriormente siguió trabajando en la selección del corte, y en 1976 propuso las secuencias EPI (*eco-planar imaging*), o como llenar el espacio-K en forma rapidísima, en un solo disparo (“*single shot*”).

Peter Mansfield y Paul Lauterbur siguieron contribuyendo al desarrollo de la RM, con gran número de artículos en la revista *Physics in Medicine and Biology*. En 1977 publicaron la primera imagen seccional de una región de la anatomía humana, un dedo. En ese año, W. Hinshaw et al. publicaron imágenes de RM de la muñeca, R. Damadian logró reconstruir la imagen del tórax, y P. Mansfield desarrolló las secuencias EPI.

Hawkes y Moore en 1980 obtuvieron las primeras imágenes de la cabeza, y en 1981 se instaló el primer prototipo de tomógrafo por RM en el Hospital Hammersmith de Londres. La RM médica está demostrando una potencialidad insospechada, con permanentes avances, y en constante evolución. (Canals 2008).

3.2 Uso actual de la RM en Cáncer de Próstata

En cuanto al Cáncer de Próstata, hay evidencia suficiente para respaldar el uso de IRMmp en las etapas de diagnóstico, estadificación, tratamiento, y en el monitoreo terapéutico.

En el año 2012 se reunió el grupo de expertos de la ESUR (*European Society of Urogenital Radiology*), y redactaron los lineamientos basales para estandarizar el uso de la IRMmp en próstata. En dicho documento se sugirió realizar secuencias T2 en tres formatos de cortes (axial, coronal y sagital), por lo menos una secuencia T1 (axial), y al menos dos secuencias funcionales (Difusión 1/ADC2 y secuencia T1 con contraste dinámico). Además, podía incorporarse información metabólica con el uso de la Espectroscopía, la cual en las actualizaciones subsiguientes no fue incluida. Surgió así la nomenclatura Pi-RADS versión 1 (*Prostate Imaging and Reporting and Data System*), luego se optimizó dicha versión y surgen el Pi-RADS V2 y V2.1.

La clasificación Pi-RADS, detallada a continuación, nos determina la probabilidad de encontrar tumor clínicamente significativo, entendiendo como tal a: CaP SG mayor o igual a 7, volumen tumoral > 0.5 cc, o con extensión extraglandular.

Clasificación de Pi-RADS:

- Pi-RADS 1. Muy baja: muy poco probable la presencia de CaP clínicamente significativo.
- Pi-RADS 2. Baja: poco probable la presencia de CaP clínicamente significativo.
- Pi-RADS 3. Dudoso: Indeterminada la presencia de CaP clínicamente significativo.
- Pi-RADS 4. Alta: es probable la presencia de CaP clínicamente significativo.
- Pi-RADS 5. Muy alta: es muy probable la presencia de CaP clínicamente significativo.

Clasificación Pi-RADS en T2 para zona periférica

- 1: Señal hiperintensa homogénea (normal).
- 2: Leve hiposeñal lineal, en cuña o difusa.
- 3: Señal heterogénea o no circunscrita, moderada hiposeñal redondeada.
- 4: Foco o masa intraglandular bien delimitada, menor de 1,5 cm y de señal hipointensa homogénea.
- 5: Igual a 4 pero con un tamaño igual o mayor de 1,5 cm o con extensión extraglandular.

Clasificación Pi-RADS en T2 para zona de transición

- 1: Señal intermedia homogénea (normal).
- 2: Nódulo(s) hipointenso bien delimitado o encapsulado y de señal heterogénea.
- 3: Señal heterogénea mal delimitada. Incluye lesiones que no se puntúan como 2, 4 o 5.
- 4: Lenticular o mal delimitada menor de 1,5 cm, de señal hipointensa moderada.
- 5: Igual a 4 pero con un tamaño igual o mayor de 1,5 cm o con extensión extraglandular.

Clasificación Pi-RADS en Difusión para zona periférica

- 1: No anormalidad (normal), en Difusión ni en el mapa de ADC.
- 2: Difusión normal. ADC con hiposeñales leves, lineales, triangulares o geográficas.
- 3: Difusión isointenso o algo hiperintenso. ADC con foco hipointenso (leve, moderado).
- 4: ADC con foco moderadamente hipointenso y muy hiperintenso en Difusión, < 1,5 cm.
- 5: Igual a 4 pero con un tamaño igual o mayor de 1,5 cm o con extensión extraglandular.

- 1: Normal (Difusión y ADC).
- 2: Hiposeñal en nódulo hiperplásico en ADC.
- 3: ADC con foco hipointenso (leve, moderado). Difusión isointenso o algo hiperintenso.
- 4: Foco muy hipointenso en ADC y muy hiperintenso en Difusión < 1,5 cm.
- 5: Igual a 4, pero con un tamaño igual o mayor de 1,5 cm, o con extensión extraglandular.

Para determinar el PI-RADS final en una IRMmp, se debe determinar el área anatómica donde se encuentra la imagen sospechosa; de acuerdo a eso, se selecciona la secuencia adecuada para observar esa lesión. En ZP la secuencia a observar es la difusión, y como complementaria la secuencia dinámica post contraste. En ZT comenzamos con el T2 y a modo complementario la difusión. Cabe destacar que es ZT el estudio dinámico post contraste no tiene valor diagnóstico, sólo sirve para aumentar la escala de una lesión.

a) IRMmp en la Etapa Diagnóstica del CaP:

En caso de pacientes con una o más BP negativas, se recomienda la utilización de la IRMmp previo a la futura BP, a los fines de dirigir la misma hacia lesiones sospechosas de malignidad (**Figura 10**). Ante una segunda serie de biopsias, la detección del cáncer dependerá del esquema utilizado en la BP previa y del esquema de la re-biopsia.



FIGURA 10. Corte axial en secuencia T2 de glándula prostática. ZP: zona perisférica, ZT: zona transicional, N: área de sospecha. (tomado de archivo personal).

Entre los beneficios, se destacan: la posibilidad de detectar tumores de zona anterior perdidos en la biopsia inicial; se reduce la subestadificación conocida de la BP randomizada, que ronda en el 30% aproximadamente y, además, permite estudiar áreas específicas como el ápex anterior, los cuernos laterales de la zona periférica, las vesículas seminales, etcétera.

A través de la biopsia dirigida se logra mejorar la estrategia de detección de CaP, por medio de métodos o técnicas fusión (**Figura 11 y 12**).

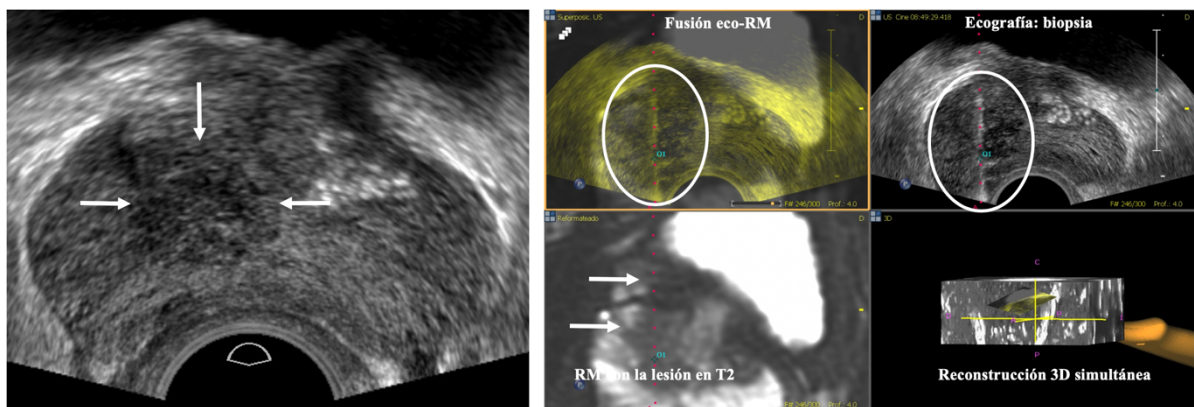


FIGURA 11. Ecografía Endorrectal donde se observa alteración tenuemente hipoeecogénica en la interfase ZP Derecha / ZT marcada con flechas (izquierda). Derecha: identificación de la lesión en la IRMmp y en ecografía. **Biopsia por Fusión.** (Aparato Philips Infinity® con sistema de fusión): la imagen de RMmp (flecha) sirve de guía y de parámetro para la dirección de la aguja (círculos) en la Ecografía Endorrectal, optimizando la toma de las muestras dirigidas. (cortesía Dr. Alberto A. Marangoni).

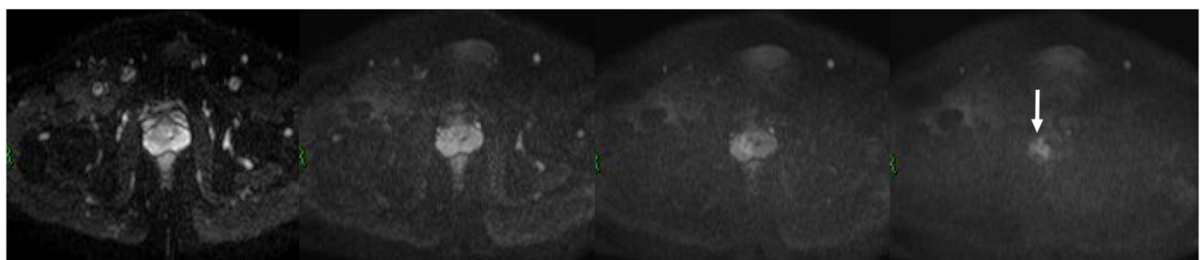


FIGURA 12. IRMmp (Aparato de 1.5 Tesla). **Secuencia de Difusión a 0, 60, 1000 y 1500 msec** (tomada en el mismo nivel de corte): área de hiperseñal (color blanco tenue), que equivale a restricción del movimiento de los líquidos=tejido sólido, en la adquisición más tardía (1500 msec –flecha-). Diámetro > a 15 mm – Score Pi-RADS=4. (cortesía Dr. Alberto A. Marangoni)

b) IRMmp en la Estadificación del CaP

Estadificación Local

La secuencia T2 prevalece como la ventana más práctica de estadificación local. En ésta secuencia se determina la ubicación de la lesión sospechosa y su volumen (**Figura 13 y 14**). La sensibilidad y la especificidad para detectar la presencia de enfermedad con extensión extracapsular (EEC) con resonadores de 1.5T, es de 22-82% y 61-100%, respectivamente.

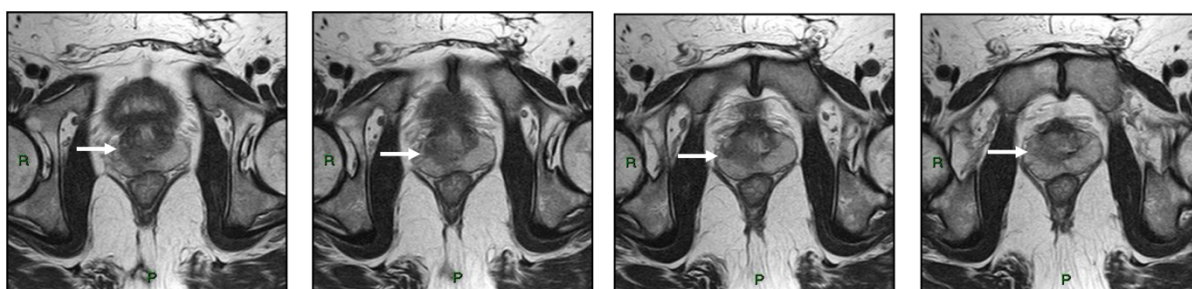


FIGURA 13. RMmp (Aparato de 1.5 Tesla). Secuencia T2 convencional, plano axial: área de hiposeñal extensa (color gris oscuro). Zona afectada: Zona Periférica Derecha (ZPD), interfase entre ZP y Zona de Transición (ZT). Extensión: desde la base hacia el vértice (flechas) (cortesía Dr. Alberto A. Marangoni).

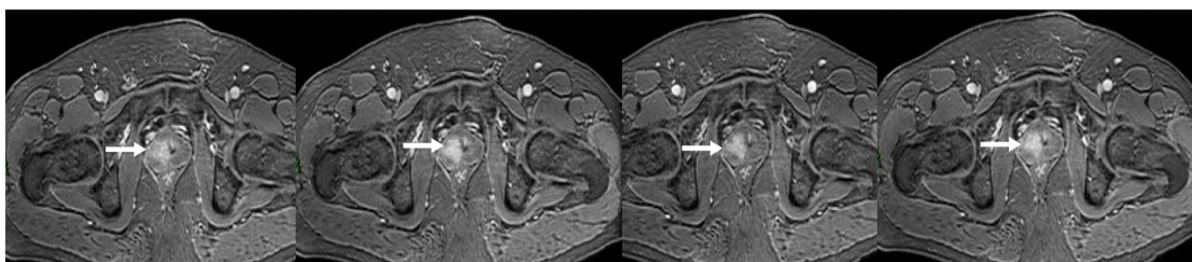


FIGURA 14. RMmp (Aparato de 1.5 Tesla). Secuencia T1, Perfusión Dinámica pos contraste (tiempo arterial precoz progresivo): el área patológica de la ZP derecha, tiene captación precoz del medio de contraste (flechas). Captación precoz del medio de contraste: eleva el Score Pi-RADS a 5. Extensión: desde la base hacia el vértice (flechas) (cortesía Dr. Alberto A. Marangoni).

La sensibilidad y la especificidad para detectar la invasión de las vesículas seminales, es de 0-71% y 62-100% (**Figura 15**). La certeza diagnóstica para distinguir entre estadios T1/T2 de T3 (enfermedad localmente avanzada), es del 50-85%. La variabilidad en el rango de detección es debida al difícil diagnóstico de la EEC microscópica. A mayor compromiso de la grasa periprostática mayor sensibilidad diagnóstica de la IRMmp.

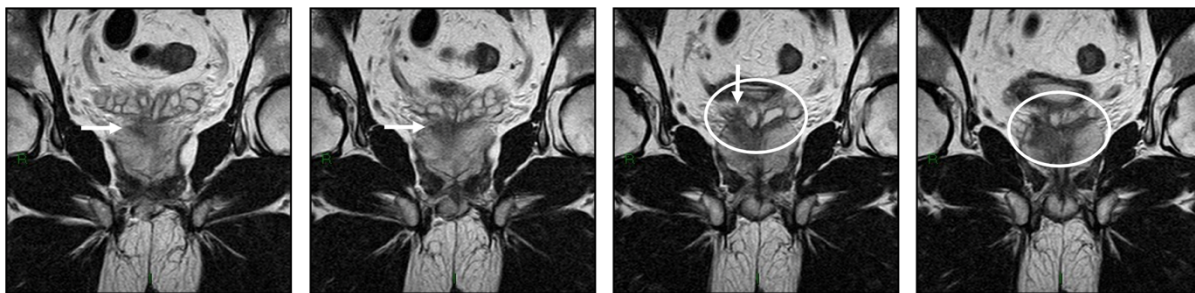


FIGURA 15. RMmp (Aparato de 1.5 Tesla). Secuencia T2, plano coronal: área de hiposeñal extensa (flecha). Secuencia Coronal: permite evaluar la ausencia o la presencia de infiltración de Vesículas Seminales (VS). Extensión desde la lesión de la ZPD hacia la base de la VS derecha (círculo y flecha). Vesículas seminales: tienen hiperseñal (color blanco), por su contenido de líquidos. (cortesía Dr. Alberto A. Marangoni).

Un estudio demostró un incremento en la tasa de detección de EEC del 14 al 100% cuando el radio de infiltración extracapsular aumentaba de $< 1\text{ mm}$ a $> 3\text{ mm}$. Si se utiliza bobina endorrectal y externa en simultáneo, versus bobina externa solamente; la sensibilidad en la estadificación asciende de 59-68% al 77-83%.

Si bien, en pacientes de bajo riesgo, es baja la sensibilidad de la IRMmp para detectar EEC microscópica, puede utilizarse en estos pacientes para planificar el tratamiento. Por ejemplo: en aquellos candidatos a braquiterapia o para tratamientos focales.

En pacientes con enfermedad de alto riesgo localizada y localmente avanzada, se recomienda la estadificación con IRMmp de Próstata, tanto en las guías europeas como americanas de urología. (Nivel de Evidencia -NE-: 2b; GR: A).(Professionals 2014)

Estadificación Regional

Las metástasis ganglionares se determinan en base al diámetro de los ganglios linfáticos regionales. Utilizando cortes de 10 mm, la sensibilidad de la Tomografía Computada (TC) y la IRM es $< 40\%$. Se consideran sospechosos los ganglios pélvicos con eje corto mayor a 8 mm y con eje corto abdominal mayor a 10 mm. La invasión microscópica de ganglios no puede ser determinada por esta vía.

Cuando se evalúan pacientes de riesgo bajo o intermedio, la posibilidad de obtener una TC o IRM positiva es menor del 1%, por lo que sólo debieran solicitarse en pacientes de alto riesgo. La sensibilidad de la IRM para detectar compromiso ganglionar es baja, del 10-50%, similar a la de 11C-Colina. El PET/TC con 11C o 18 F Colina tiene buena especificidad para compromiso ganglionar, pero su sensibilidad ha mostrado resultados dispares (10-73%). El 68 Ga o 18F PSMA PET/TC aparece como una nueva alternativa de resultados promisorios. En varios estudios su sensibilidad y especificidad ronda el 86%, con un volumen promedio de ganglios detectados de aproximadamente 13 mm (DE: 7.7) y los ganglios no detectados de 3.9 mm (DE: 2.7). Como casi todos los métodos diagnósticos mejora sus resultados a mayor APE o SG.

Estadificación a Distancia

En pacientes de alto riesgo, la IRM de cuerpo completo tiene mayor sensibilidad que la Centellografía Ósea (CO) para detectar metástasis óseas cuando el paciente presenta más de 10 lesiones. En caso de presentar menos lesiones la sensibilidad es similar con ambas técnicas.

Se ha visto que la sensibilidad para detectar metástasis óseas es similar con la IRM de cuerpo completo y con el PET/TC con 11C-Colina. Un reciente metaanálisis publicado por Shen G. et al. coloca a la IRM a la cabeza respecto al PET/TC con Colina y a la CO en el diagnóstico de metástasis óseas. Por el momento, la CO es más utilizada por disponibilidad y costos.

Se recomienda que la evaluación de enfermedad a distancia se realice con TC, CO o IRM (NE: 2b, GR: A) (Professionals 2014).

Es interesante aclarar que el PET/TC Colina y las IRM en Secuencia de Difusión pueden también detectar lesiones viscerales, aunque son infrecuentes. La CO y el 18F PET/TC sólo detectan compromiso óseo. A pesar de que pareciera que PET/TC Colina, las IRM y el PSMA PET/TC presentan mayor sensibilidad diagnóstica regional y a distancia que la TC abdominopelviana y la CO, aún no las reemplazan en su totalidad.

c) IRMmp en el Tratamiento y Monitoreo Terapéutico del CaP

Prostatectomía Radical:

En el caso de pacientes que serán intervenidos quirúrgicamente, la IRMmp puede utilizarse para decidir respecto a la preservación de ejes neurovasculares, en caso de enfermedad de riesgo intermedio y alto. (NE: 2b, GR:B). Esta decisión se ve influenciada por la proximidad de la lesión sospechosa a la cápsula a nivel de las bandeletas.

Radioterapia:

Si luego del tratamiento con RT se identifica fracaso terapéutico y recurrencia bioquímica, se ha demostrado la utilidad de la IRMmp para guiar las biopsias post RT y dirigir el tratamiento de rescate.

Vigilancia Activa:

En pacientes con enfermedad de muy bajo riesgo, con criterios para iniciar vigilancia activa, la IRMmp puede ser muy valiosa. Esto se debe a su alto valor predictivo negativo, al mejor diagnóstico clínico que puede ofrecer, y la posibilidad de detectar lesiones de la zona anterior. Por el momento, es discutido si puede reemplazar a las biopsias de control, y si debe usarse como parámetro aislado para definir la continuidad de la vigilancia activa.

Tratamiento Focal:

Dada la baja sensibilidad de la biopsia randomizada, todo paciente candidato a un tratamiento focal, debe someterse a una biopsia transperineal (*Transperineal Template prostate biopsy*, BPTT) o en manos de expertos a una IRMmp para realizar una biopsia dirigida. Se ha demostrado que la BPTT puede detectar un 90% de los tumores entre 0.2-0.5 ml, y, además, ayuda a definir la ubicación de la lesión principal o dominante.

Recurrencia Bioquímica (RB):

Los atributos de la IRMmp para detectar lesiones en caso de RB, dependen de los valores del APE al momento del estudio. Si el APE es > 1 ng/dl la S es del 40-71%, pero en cambio si los valores de APE son < 1 ng/dl, la sensibilidad desciende al 14-45%.

Muchos estudios han demostrado la utilidad de la IRMmp en la detección de recurrencia local, en particular con la secuencia con contraste dinámico, con sensibilidad del 84-88% y especificidad del 89-100%. En estos estudios, el APE promedio fue de 0.8-1.9 ng/dl; lo cual es mayor que el valor de referencia de 0.5 ng/dl utilizado como referencia previo a indicar un tratamiento de rescate. Cuando se estudió la RB con valores de APE < 0.5 ng/dl, se obtuvieron sensibilidad de 13% (punto de corte, APE < 0.3 ng/dl) y de 86% (punto de corte, APE < 0.4 ng/dl). («Revista Chilena de Urología» 2016).

II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

1. Definición del problema.

La biopsia prostática es el método estándar para el diagnóstico del Cáncer de Próstata, sin embargo, posee un porcentaje de falsos negativos entre el 25 y el 35%.

2. Revisión bibliográfica del problema.

El diagnóstico de CaP en la biopsia prostática ronda el 20-50%, dependiendo de varios factores los cuales se exponen brevemente a continuación (Eichler et al. 2006):

- a. El nivel de APE. Si para indicar la BP el punto de corte de APE es de 2,5 ng/dl, se obtendrá mayor porcentaje de BP negativas que si se utiliza niveles de APE > 4ng/dl. Ante un APE elevado será importante repetir el estudio para confirmar dicho valor, y se deben descartar causas secundarias de su elevación (infecciones, inflamaciones, instrumentaciones urológicas, sonda vesical).
- b. La técnica de BP utilizada. La sensibilidad diagnóstica varía según el número de punciones realizadas (esquemas de 6 punciones tendrán menor sensibilidad que BP por saturación -BPS- en donde se realizan 18 punciones o más). Si son BP guiadas por ecografía transrectal (ETR) tendrán mayor sensibilidad que aquellas dígito-dirigidas.
- c. El número de BP previas negativas. La sensibilidad de la BP disminuye conforme se incrementa el número de biopsias previas negativas.
- d. La anatomía patológica de la biopsia previa. La presencia de PIN (neoplasia intraepitelial prostática) de alto grado multifocal y/o ASAP (proliferación atípica de los pequeños acinos prostáticos) se asocian a mayor porcentaje de tumor en la re-biopsia.
- e. Volumen Prostático. Se describió una relación inversamente proporcional entre el volumen prostático y la presencia de CaP en la BP. Si el volumen prostático era > 30 cc la sensibilidad fue de 23% vs 44% en aquellos con volumen prostático <30cc(Ito et al. 2002). Si bien varios trabajos sostienen la menor detección de cáncer a medida que se incrementa el volumen prostático, ninguno ha demostrado que tomar más de 20 punciones sea de utilidad (Rietbergen et al. 1998). El concepto sostiene que realizar más punciones en próstatas grandes no está comprobado que sea beneficioso en el esquema inicial (Jones 2007).

Según refiere en su trabajo Catalona, el 77% de los CaP se detectan en la primera serie de BP. Luego, en la segunda serie, el 91%; tercera serie 97%; y 99%, en la cuarta serie de BP. Si lo expresamos en porcentaje de detección de Cáncer, en la primer biopsia fue de 29%, segunda serie de BP 17%, y en la sexta serie de BP fue de 7% (Roehl, Antenor y Catalona 2002). Muchos pacientes (30%) luego de una biopsia negativa, no realizan la re-biopsia debido a que los valores de APE normalizan o a que optan por no hacerla.

Se conoce que el porcentaje de falsos negativos (FN) ronda el 30% según las diferentes series (Scattoni et al. 2007). Ante una BP negativa, la nueva biopsia será positiva entre el 18 y el 32% de los pacientes (Yuasa et al. 2008). Luego, estos valores disminuirán progresivamente, hasta ser próximos a 0-7% en la sexta BP (Roehl, Antenor y Catalona 2002).

En la medida en que siempre se utilice la misma vía de abordaje, se corre el riesgo de no poder obtener muestras de áreas dificultosas como son el ápex anterior (compuesto en su totalidad por zona periférica), los cuernos laterales de la zona periférica (ZP), y la zona transicional anterior (Zaytoun y Jones 2011). Al respecto Wright y Ellis demostraron que el ápex anterior era el área única más frecuente de localización del CaP, donde cerca del 17% de los tumores podrían no haber sido advertidos en la biopsia de la zona periférica habitual (Wright y Ellis 2006). Al igual que Moussa y col., quienes realizaron BP de 12 punciones más 2 punciones extra del ápex anterior, descubriendo que el 73% de los tumores detectados correspondían al ápex (Moussa et al. 2010). Probablemente influya el hecho de ser una zona difícilmente palpable, compuesta totalmente por zona periférica y más dolorosa para el paciente al momento de direccionar el transductor endorrectal. Meng reportó que la BP dirigida al ápex anterior incrementa un 4-6% el diagnóstico de CaP (Meng et al. 2003).

Respecto a biopsiar la zona de transición (ZT), muchos autores han demostrado que en la primer serie de biopsias no sería necesario, aportando sólo un incremento en la detección de cáncer del 2,9% (Bazinet et al. 1996) (Remzi et al. 2005). Y esto se extendería incluso a la re-biopsia, según Patel y col. quienes en BP por saturación de 20 punciones, no encontraron tumores exclusivos de la ZT que no podrían haberse detectado con las BP convencionales de la ZP (Patel et al. 2004). No obstante, otros trabajos demuestran que cerca del 20% de los CaP, se encuentran exclusivamente en la mitad anterior de la ZT, según series de BP transperineales (Ito et al. 2002).

3. Justificación para realizar la investigación.

En general, el 70% de los CaP se detectan en la primer BP. Mientras mejor sea la primera serie de biopsias prostáticas, con menos frecuencia habrá que lidiar con el dilema de la “re-biopsia”.

Pareciera lógico pensar que a mayor cantidad de punciones mayor será la detección de cáncer. Pero muchos trabajos demuestran que no hay diferencia estadísticamente significativa entre la BP extendida (BPE, 12 tomas + 4 incluyendo zona periférica lateral y ápex anterior) y la BP por saturación (más de 18 punciones) en la primer serie de BP (Jones et al. 2006).

Si se incrementa el número de punciones de la BP puede traer aparejado un incremento de la detección de CaP clínicamente insignificantes, generando sobredetección y el potencial riesgo de sobretratamiento. Como expresa Hass y col, los esquemas de 18 punciones incrementan en un 22% el diagnóstico de CaP insignificantes. (Haas et al. 2007)

La BP guiadas por Imágenes por Resonancia Magnética (IRM) han demostrado tener la detección de cáncer más elevada, alrededor del 60%, incluso requiriendo menos punciones que otras técnicas, no obstante, su aplicación se realiza solamente en Centros de referencia (Pinto et al. 2011a).

III. OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Hipótesis:

La Biopsia Prostática Transrectal ecodirigida junto con la IRMmp, aumentaría la sensibilidad de la Biopsia prostática en comparación con la biopsia randomizada convencional.

2. Objetivo:

Comparar la detección de Cáncer de Próstata entre pacientes que realizaron IRMmp previo a la re-biopsia y quienes no la realizaron.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron retrospectivamente todos los pacientes con antecedentes de biopsias prostáticas previas negativas con persistencia de sospecha de CaP y posterior re-biopsia, en el Hospital Privado Centro Médico Universitario, Córdoba, Argentina. El periodo de inclusión de pacientes abarcó de enero 2012 a junio 2017.

Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico previo de Cáncer de Próstata. También, se descartaron aquellos pacientes sin evoluciones clínicas o seguimiento urológico posterior a la biopsia.

En todos los pacientes seleccionados se analizó el antecedente de IRMmp de próstata previo a la re-biopsia. Luego, se evaluaron los resultados comparando los pacientes que no realizaron resonancia previa a la biopsia con los que si la realizaron, y, además, se comparó el grupo con imágenes sospechosas en la IRMmp y los que no tenían imágenes sospechosas.

Se determinó como sospechosa una lesión identificada en la IRMmp de próstata, acorde a los criterios utilizados al momento cronológico en que fue evaluado el paciente. En la etapa inicial de este trabajo, del 2012 al 2014, se consideró sospechosa la presencia de lesiones focalizadas, sobre todo en ZP, de aspecto hipointenso, observadas en secuencia T2. Además, en ZT, la presencia de lesiones hipointensas y difusas, con ausencia del halo hipointenso característico de los adenómeros. El análisis Dinámico post contraste con Gadolinio se utilizó para sustentar la sospecha de las otras secuencias. Se consideró sospechosa la captación temprana del mismo en el área de interés, y su posterior lavado rápido. A partir de 2013, comenzó progresivamente a incorporarse el método de “lectura” de las imágenes, acorde al Pi-RADS versión 1. Luego del 2014, se incorporó la metodología según el Pi-RADS Versión 2. Se utilizó un Resonador cerrado de 1.5 T Philips Intera ® con bobina externa de 4 canales.

La biopsia prostática se realizó bajo el siguiente esquema: Transrectal Ecodirigida de 18 punciones, en la mayoría de los pacientes, pudiendo haber punciones en más o en menos por cuestiones particulares de cada caso. Se utilizó un transductor endocavitario de 7.5 MHz biplanar linear y convexo distal, equipo Accuvix® v10 Medison / ecógrafo Toshiba Xario®.

Se tomaron en cada lóbulo prostático: 3 punciones a nivel de la base glandular en ZP, 3 punciones nivel medio glandular en ZP, 2 en ápex, y una a ZT (**Figura 16**).

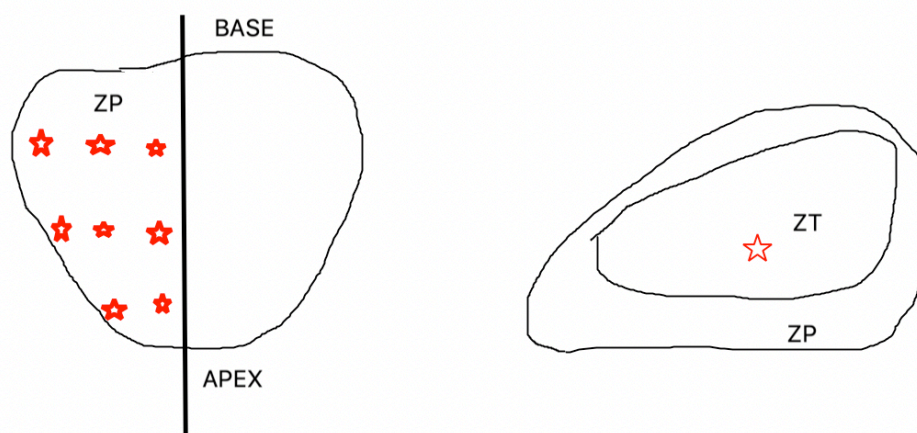


FIGURA 16. Esquema de biopsias prostáticas utilizado en la serie. (ZP: Zona periférica, ZT: Zona transicional. Estrella: topografía de punción).

En caso de imágenes sospechosas en IRMmp, se realizó punción extra en el área topográfica correspondiente, si el volumen glandular lo justificaba.

La biopsia dirigida se realizó con conocimiento previo del área glandular en donde se informaba el foco de sospecha en la IRMmp. En caso de no correlacionarse la IRMmp con un foco ecográfico, se realizaba la punción en el sextante correspondiente y reemplazaba a la biopsia randomizada en dicha área. A modo de ejemplo, si había un área en IRMmp sospechosa en base derecha, se tomaba la punción en dicha área (3-4 punciones) y no se volvía a biopsiar en la randomización. Sólo se rotularon como biopsia “dirigida” a aquellas que coincidieron con áreas de sospecha tanto en la IRMmp como en el ultrasonido (nódulos hipoecoicos). Se utilizó la aguja de biopsia tipo Tru-Cut®, de 18 Gauge, de 20 cm de longitud, permitiendo obtener cilindros de 19-20 mm de longitud.

Se consideró “caso” a todos los pacientes que realizaron IRMmp de próstata. Se llamo grupo control a los pacientes que no realizaron IRMmp de próstata y se sometieron a la re-biopsia con técnica habitual.

Además, se evaluó en los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata que fueron intervenidos quirúrgicamente, la relación entre el SG de la biopsia y el SG encontrado en el análisis patológico de la pieza de prostatectomía radical, con el fin de determinar la subgradación histológica de la biopsia.

Todos los datos se recopilaron de las Historias Clínicas informatizadas. Se almacenaron en una base de datos de Microsoft Excel® y se realizó el análisis estadístico con el software estadístico IBM SPSS 25.0.

a. Diseño:

Trabajo retrospectivo observacional caso-control.

b. Variables en estudio:

Variables intermedias

Paciente: Edad, APE, Tacto rectal, volumen prostático. Biopsia previa: número de episodios, número de punciones, histología. IRMmp: hallazgo, volumen de lesión dominante. Biopsia final: histología, lateralidad, SG del tumor, número de tomas, biopsia dirigida, complicaciones post biopsia. *Score de Gleason* de anatomía patológica.

Variables finales

Presencia de Cáncer de próstata en re-biopsia.

c. Análisis estadístico propuesto:

Se realizó estadística descriptiva (media, mediana, desviación estándar o rango). Las pruebas de significancia se realizaron de acuerdo al comportamiento de cada variable (paramétricas, no paramétricas). Se realizó análisis de significancia estadística entre variables independientes en ambos grupos, test T de Student para cuantitativas y Test de Chi Cuadrado (ocasionalmente Test exacto de Fisher) para cualitativas. Se determinó un intervalo de confianza de 95%, con un valor alfa del 5% ($p < 0.05$). Se aplicó ANOVA en el análisis multivariable para determinar grado de significancia entre grupos. Se calculó el Odds Ratio para describir la relación entre variable y evento.

Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de las IRMmp.

d. Recaudos éticos:

No se encontró ningún dilema ético en este trabajo.

e. Resultados esperados:

Se espera encontrar una mayor sensibilidad diagnóstica en el grupo de pacientes que realizaron IRMmp previo a la re-biopsia prostática.

f. Beneficios y posibles perjuicios potenciales del estudio:

El beneficio de este trabajo radica en demostrar a nivel local, lo que a nivel internacional ya se ha demostrado, y ha generado un grado de recomendación en las Guías Norteamericanas y Europeas de Urología, respecto a cómo se debe evaluar un paciente luego de una biopsia prostática negativa, y en plan de re-biopsia. Esto hace referencia directa a la realización de la IRMmp y la posterior biopsia dirigida junto a la biopsia randomizada.

V. RESULTADOS

RESULTADOS

De enero 2012 a junio 2017 se analizaron 216 biopsias de próstata. Se incluyeron 88 pacientes con antecedente de biopsia prostática previa negativa y posterior re-biopsia. Se conformaron 2 grupos: pacientes con IRMmp previa a la re-biopsia (44 pacientes) y pacientes que no realizaron IRMmp previa a la re-biopsia (44 pacientes).

Grupos:

- a. Caso: 44 pacientes con IRMmp previa.
- b. Control: 44 pacientes sin IRMmp previo a la re-biopsia.

A continuación se presentan las variables demográficas del total de los pacientes incluidos en el trabajo (**Tabla 2**).

| Variables | Media | Mediana | DE | n |
|--------------------------|-------|---------|------|----|
| Edad | 64.7 | 66 | 7.3 | 88 |
| APE | 10.4 | 8 | 9.8 | 88 |
| Vol. Prostático | 60.05 | 56.5 | 24.6 | 88 |
| Nº BP previas | 1.37 | 1 | 0.73 | 88 |
| Número punciones BP (-) | 14.3 | 12 | 2.98 | 86 |
| Número punciones finales | 17.6 | 18 | 3.89 | 88 |

TABLA 2. Variables generales del grupo en estudio. (BP (-): Biopsia prostática previa negativa).

El resultado del examen dígito-rectal a nivel muestral, se observa en la tabla a continuación (**Tabla 3**).

| Tacto rectal | | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| Válido | Positivo | 12 | 13.6 |
| | Negativo | 76 | 86.4 |
| | Total | 88 | 100.0 |

TABLA 3. Hallazgos del examen dígito-rectal.

Luego, se presenta el número de punciones realizadas previo a la biopsia final, siendo en su mayoría de 12 punciones (71%). **(Tabla 4).**

| Número de Punciones de última BP (-) | Frecuencia | % |
|---------------------------------------------|-------------------|---------------|
| 9 | 1 | 1.2 |
| 12 | 61 | 70.9 |
| 13 | 6 | 7 |
| 14 | 4 | 4.7 |
| 15 | 3 | 3.5 |
| 18 | 11 | 12.8 |
| Total | 86 | 100.00 |

TABLA 4. Número de punciones de última biopsia previo a re-biopsia.

Las características histológicas de la biopsia previa (antes de la biopsia final), se exponen a continuación. Vemos que se encontró mayoritariamente Prostatitis Crónica (43%) e HPB (42%), destacando que ante la presencia de ambas, se rotuló como la primera **(Tabla 5).**

| Anatomía Patológica previo a BP final | Frecuencia | % |
|---------------------------------------|------------|-----|
| Prostatitis crónica | 36 | 43 |
| HPB | 35 | 42 |
| ASAP | 9 | 11 |
| PIN alto grado | 3 | 4 |
| Total | 83 | 100 |

TABLA 5. Resultados anatomopatológicos de la biopsia previa.

En cuanto al porcentaje de detección de cáncer, se encontró que el **31% de los pacientes presentaban CaP** (27/88) y el 69% (61/88) no presentaron tumor. En cuanto a la situación, hubo un 50% de tumores bilaterales, 36.4% izquierdos y 13.6% derechos. La distribución de los pacientes con diagnóstico de CaP se realizó acorde a los grupos ISUP, donde encontramos que fue predominante el grupo 2 (riesgo intermedio), con un 37% de los casos (**Tabla 6**).

| SG grupo de riesgo (ISUP) | Frecuencia | % |
|---------------------------|------------|--------|
| 1 | 5 | 18.5 |
| 2 | 10 | 37 |
| 3 | 5 | 18.5 |
| 4 | 3 | 11.1 |
| 5 | 4 | 14.8 |
| Total | 27 | 100.00 |

TABLA 6. Hallazgos histológicos de pacientes con CaP.

De los 27 pacientes con diagnóstico de CaP, hubo 13 que fueron sometidos a cirugía con fines curativos. Respecto a la relación entre el informe de la biopsia y el informe de la pieza de prostatectomía radical, se encontró que en un 38.5% (5/13) de los casos hubo subgradación histológica inicial (**Tabla 7**).

Subgradación histológica

| | | Frecuencia | Porcentaje válido |
|--------|-------|------------|-------------------|
| Válido | Sí | 5 | 38.5 |
| | No | 8 | 61.5 |
| | Total | 13 | 100.0 |

TABLA 7. Infravaloración de la biopsia de próstata en relación a espécimen de Prostatectomía Radical.

En la siguiente tabla (**Tabla 8**), se exponen las complicaciones reportadas luego de la biopsia prostática final, es decir, después de la última serie de punciones, siendo del 4.5%.

Complicaciones post BP final

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido |
|--------|----------------------|------------|------------|-------------------|
| Válido | Diarrea | 1 | 1.1 | 25.0 |
| | ITU | 2 | 2.3 | 50.0 |
| | Hematuria prolongada | 1 | 1.1 | 25.0 |
| | Total | 4 | 4.5 | 100.0 |

TABLA 8. Reporte de complicaciones post biopsia de próstata final.

A continuación, se presentan los grupos de pacientes según la realización (n:44) o no de la IRMmp (n:44), y según el informe de la misma, como sospechosa (n:17) o no sospechosa (n:27). (Gráfico 14).

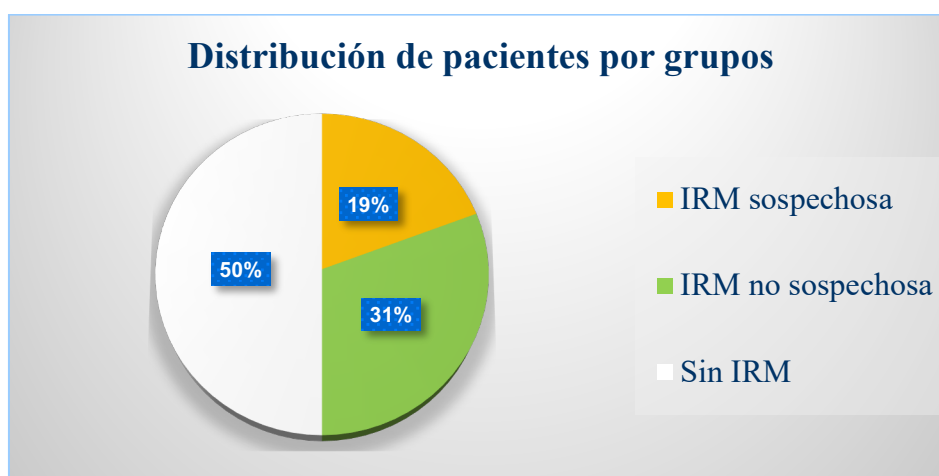


GRÁFICO 14. Distribución de grupos, según realización de IRMmp y resultado de la misma.

Se procede a comparar las variables demográficas, en el grupo con y sin IRMmp. Se ha encontrado diferencia significativa sólo en el volumen prostático y el nivel de APE (Tabla 9).

| Variable/ Hizo IRMmp? | | N | Media | DE |
|-----------------------|----|----|-------|------|
| Edad | si | 44 | 65.8 | 6.6 |
| | no | 44 | 63.5 | 7.9 |
| APE* | si | 44 | 12.5 | 12.9 |
| | no | 44 | 8.3 | 4.6 |
| Vol. Prostático* | si | 44 | 54 | 21 |
| | no | 44 | 66 | 26 |
| Nº BP previas | si | 44 | 1.5 | 0.7 |
| | no | 44 | 1.2 | 0.6 |
| Numero de punciones | si | 42 | 14.2 | 3.1 |
| | no | 44 | 14.4 | 2.8 |
| R L/T | si | 24 | 13 | 4.8 |
| | no | 20 | 15.4 | 4.8 |

TABLA 9. Variables demográficas en pacientes con IRMmp y sin IRMmp. (*) Presencia de diferencia significativa de la variable entre grupos.

Se determinó que en el grupo con IRMmp el porcentaje de pacientes con tacto rectal sospechoso fue de 20.5%, siendo de 6.8% en el grupo sin IRMmp.

A continuación se observan los hallazgos histológicos en cada grupo previo a la biopsia final (**Tabla 10**), no se encontró diferencias significativas entre ellos.

| | | Hizo IRMmp? | | |
|-----------------------------------------|-------------------------|--------------------|-----------|--------------|
| | | no | si | Total |
| Anatomía Patológica de última BP | ASAP | 3 | 5 | 8 |
| | Atrofia glandular | 1 | 0 | 1 |
| | HPB | 20 | 14 | 34 |
| | HPB y atrofia glandular | 1 | 0 | 1 |
| | PIN alto grado 1 foco | 1 | 2 | 2 |
| | Prostatitis crónica | 18 | 18 | 36 |
| Total | | 44 | 39 | 83 |

TABLA 10. Hallazgos histológicos de biopsia previa negativa.

Luego, se exponen los resultados comparativos en cuanto al porcentaje de detección de CaP en cada grupo, con y sin IRMmp (**Tabla 11**). Se determinó que hubo diferencia significativa, con un valor de $p < 0.05$.

| | | Hizo IRMmp? | | Total |
|--------------------------------|--------------|--------------------|-----------|--------------------|
| | | no | si | |
| CaP en re-biopsia final | no | 81.4% | 56.8% | 69.0% |
| | Si | 18.6% | 43.2% | 31.0% |
| | Total | 100.0% | 100.0% | 100.0% |
| | | | | p < 0.05 |

TABLA 11. Detección de Cáncer de Próstata en pacientes con y sin IRMmp.

El siguiente gráfico representa la distribución de los pacientes con IRMmp, como sospechosa (17/44) o no sospechosa (27/44) (**Gráfico 15**).

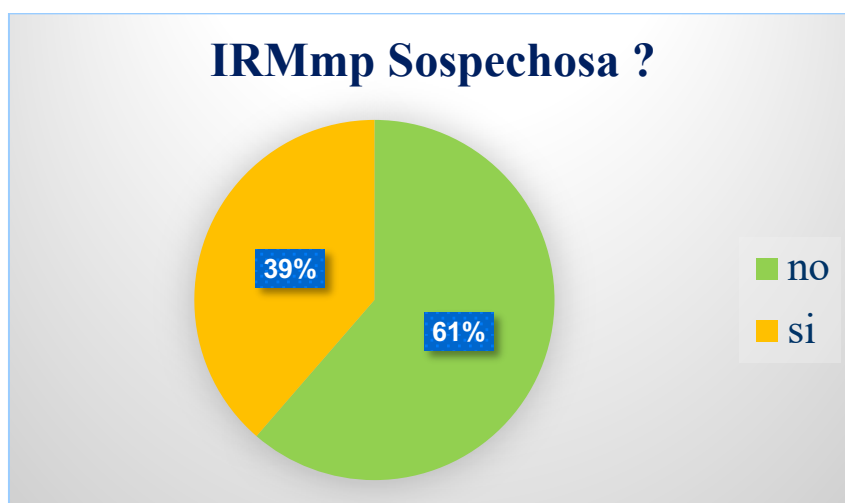


GRÁFICO 15. Distribución porcentual de grupos según IRMmp.

A través de la siguiente tabla se realiza la comparación respecto al porcentaje de detección de CaP entre los pacientes con IRMmp sospechosa, no sospechosa y sin IRMmp (**Tabla 12**), encontrando en el análisis multivariable que hay diferencia significativa entre grupos.

| CaP en re-biopsia final | | Grupo | | |
|-------------------------|-------|------------------|---------------------|-----------|
| | | IRMmp sospechosa | IRMmp no sospechosa | Sin IRMmp |
| no | Ptes. | 7 | 18 | 36 |
| | % | 41.18% | 66.67% | 81.40% |
| si | Ptes. | 10 | 9 | 8 |
| | % | 58.82% | 33.33% | 18.60% |
| Total | Ptes. | 17 | 27 | 44 |
| | % | 100 | 100 | 100 |
| Chi-cuadrado de Pearson | de | 0.0095 | | |

TABLA 12. Porcentaje de detección de Cáncer de Próstata en re-biopsia final.

A partir de lo expuesto, se analizó a los grupos entre sí de manera individual. Inicialmente, se comparó los pacientes con IRMmp sospechosa con aquellos sin IRMmp, y se encontró una diferencia de 58.8% vs 18.6% ($p < 0.01$), respectivamente (**Tabla 13**). El OR entre grupos fue de 4.7, lo cual indica que al tener una IRMmp sospechosa hay 4.7 veces más probabilidad de tener CaP en la re-biopsia comparado con el grupo sin IRMmp.

| CaP en re-biopsia final | Grupo | |
|-----------------------------------|------------------|--------------|
| | IRMmp sospechosa | Sin IRMmp |
| no | 41.2% | 81.4% |
| si | 58.8% | 18.6% |
| Total | 100% | 100% |
| Chi-cuadrado de Pearson | 0.0191 | |
| Odds ratio para CaP en re-biopsia | 4.7 | |

TABLA 13. Porcentaje de detección de CaP en pacientes con IRMmp sospechosa vs Sin IRM.

Pero, si se compara la detección de CaP entre el grupo con IRMmp no sospechosa y el grupo sin IRM, se observa que no hay diferencia significativa entre grupos. Se obtuvo un valor $p = 0.49$ en el Test exacto de Fisher. (**Tabla 14**).

| CaP en re-biopsia final | Grupo | |
|-----------------------------------|---------------------|-----------|
| | IRMmp no sospechosa | Sin IRMmp |
| no | 66.67% | 81.4% |
| si | 33.33% | 18.6% |
| Total | 100% | 100% |
| Prueba exacta de Fisher | 0.49 | |
| Odds ratio para CaP en re-biopsia | 1.8 | |

TABLA 14. Detección de CaP en pacientes con IRMmp no sospechosa vs Sin IRMmp.

Al comparar el grupo con IRMmp sospechosa con el grupo con IRMmp no sospechosa, se observó que el porcentaje de detección de CaP fue de 58.8% vs 33.3%, respectivamente, no habiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos ($p = 0.17$) (**Tabla 15**).

| CaP en re-biopsia final | Grupo | |
|-----------------------------------|------------------|---------------------|
| | IRMmp sospechosa | IRMmp no sospechosa |
| no | 41.1% | 66.67% |
| si | 58.8% | 33.33% |
| Total | 100% | 100% |
| Chi-cuadrado de Pearson | 0.17 | |
| Odds ratio para CaP en re-biopsia | 2.5 | |

TABLA 15. Detección de CaP en pacientes con IRMmp sospechosa vs no sospechosa.

En la siguiente Tabla, se compararon las variables demográficas entre los pacientes con IRMmp no sospechosa y los pacientes sin IRMmp, encontrando diferencias a nivel de APE y volumen prostático. No hubo diferencias en cuanto a edad y número de biopsias previas. (**Tabla 16**). Si bien no hubo diferencia estadística, hubo una tendencia a tener mas biopsias previas en el grupo con IRMmp no sospechosa.

| Variable | Grupo | Media | DE | n | p |
|-----------------|---------------------|-------|-------|----|----------|
| Edad | IRMmp no sospechosa | 64.85 | 5.27 | 27 | p: 0.21 |
| | Sin IRMmp | 63.59 | 7.91 | 44 | |
| APE | IRMmp no sospechosa | 11.63 | 5.78 | 27 | p: 0.007 |
| | Sin IRMmp | 8.31 | 4.60 | 44 | |
| Vol. Prostático | IRMmp no sospechosa | 55.67 | 18.79 | 27 | p: 0.03 |
| | Sin IRMmp | 66.11 | 26.48 | 44 | |
| N° BP previas | IRMmp no sospechosa | 1.48 | 0.70 | 27 | p: 0.06 |
| | Sin IRMmp | 1.23 | 0.68 | 44 | |

TABLA 16. Variables demográficas de pacientes con IRMmp no sospechosa vs Sin IRMmp.

No se encontró diferencias al examen físico con tacto rectal entre ambos grupos, siendo en el grupo IRMmp no sospechosa de 14.8% vs 6.8% en el grupo sin IRMmp ($p = 0.16$).

La IRMmp de próstata presentó una Sensibilidad del 52.6% y una Especificidad del 72%. El valor predictivo positivo fue del 58.8% y el valor predictivo negativo del 66.6%.

En el siguiente gráfico se presentan los pacientes con diagnóstico de CaP bajo la clasificación de la ISUP, identificados en cada uno de los grupos. Se encuentran divididos de acuerdo a la realización de IRMmp y al resultado de la misma (**Gráfico 16**).

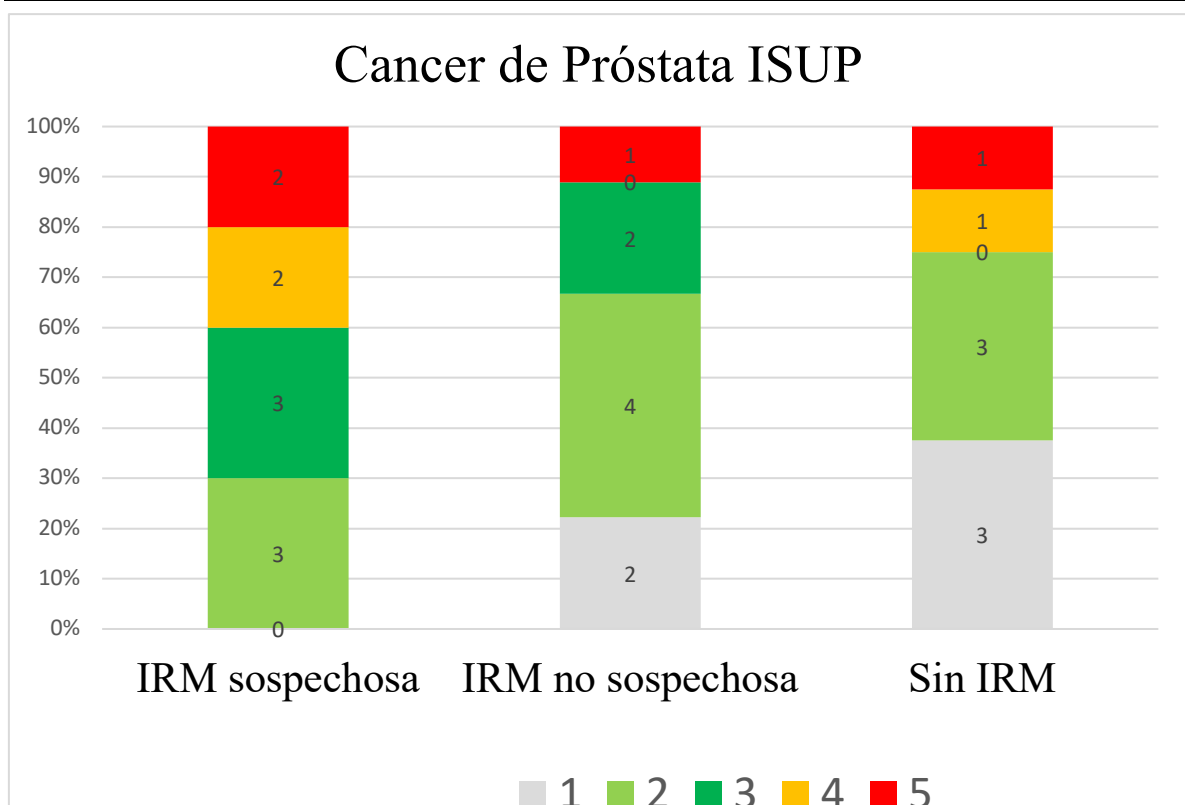


GRÁFICO 16. Grupos de riesgo (ISUP) según información de IRMmp: sospechosa, no sospechosa y sin IRMmp.

Respecto a las biopsias dirigidas, se detectó que en 4 de los 17 pacientes con IRMmp sospechosa, se envió material identificado como biopsia dirigida en frasco separado. El 50% de las mismas fueron positivas (2/4). La lesión índice promedio fue de 14.2 mm en los que tuvieron biopsia negativa vs 17.7 mm en aquellos con biopsia positiva.

VI. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El cáncer de próstata es una enfermedad de importancia creciente a nivel mundial. En muchos países industrializados como en los Estados Unidos, es uno de los cánceres más comunes y se sitúa entre las principales causas de muerte por cáncer.

Por otra parte, en los países en desarrollo, pareciera ser menos común, sin embargo, su incidencia y mortalidad ha ido en aumento en los últimos años. Es importante la muy alta prevalencia de enfermedad oculta, objetivada en estudios de autopsia y en análisis post cistoprostatectomías, en los que se detectó la presencia de enfermedad sin diagnóstico previo.

La incidencia de CaP se ve influenciada por los métodos diagnósticos de cada comunidad, por las estrategias de detección y por el acceso a controles de salud suficientes. En cuanto a la tasa de mortalidad, depende de la calidad de los programas de registro, de las fuentes utilizadas para recopilar dicha información y de la estructura con que se disponga a tal fin (Haas et al. 2008).

Si se fomentan los programas de detección temprana, se puede obtener un indicador más objetivo en cuanto a la incidencia de la enfermedad, información necesaria para poder instaurar políticas sanitarias concretas y proporcionadas.

Es importante comprender la dificultad en implementar un plan de prevención primaria. El CaP no tiene factores de riesgo modificables, a la fecha, que hayan sido claramente determinantes en la aparición de la enfermedad. Los factores de riesgo conocidos son: la herencia familiar, la presencia del gen BRCA 2 (entre otros), la raza afroamericana y la edad; los cuales no son pasibles de modificación.

Se debe recurrir a la prevención secundaria, es decir, si no se puede evitar que aparezca la enfermedad es primordial el diagnóstico temprano. El objetivo es anticiparse, y de esta manera posibilitar un tratamiento oportuno para detener la historia natural del CaP.

El pronóstico oncológico del CaP depende de varios factores. Entre ellos se destacan: el grado histológico tumoral (Score de Gleason, SG), los niveles de Antígeno Prostático Específico (APE) y el estadio clínico.

De estos factores pronósticos, es el estadio clínico al diagnóstico el que absorbe todo nuestro interés; es dónde se puede intervenir en beneficio del paciente a través de la detección temprana.

Habitualmente, a través del control del APE y del examen digito-rectal, se seleccionan los pacientes con sospecha de CaP. De este grupo de pacientes surgen aquellos que podrían beneficiarse con la realización de una biopsia prostática (BP).

El objetivo de la biopsia es confirmar histológicamente la sospecha clínica. Mientras más temprano sea el diagnóstico, más efectivas pueden ser las alternativas terapéuticas que se ofrezcan al paciente para su control oncológico.

Lamentablemente, es conocida la tasa de falsos negativos de la BP, y el elevado porcentaje de re-biopsias que posteriormente deben realizarse.

En el anhelo por mejorar la calidad de las BP, se incorporaron de manera progresiva diferentes dispositivos, desde el ultrasonido hoy indispensable, a las imágenes por Resonancia Magnética multiparamétrica, entre otras tecnologías. La resonancia magnética está desde hace 30 años en permanente evolución en el campo de la urología, siendo uno de los tópicos de mayor influencia en el diagnóstico del Cáncer de Próstata. Las IRMmp tienen su aplicación tanto en la etapa diagnóstica, en la estadificación, en el tratamiento, y, finalmente, en el monitoreo terapéutico. En cuanto al diagnóstico, se utilizan para guiar la biopsia prostática, con el objeto de lograr mayor precisión respecto al área de interés.

Este avance hacia una biopsia dirigida, por el momento, no reemplaza la biopsia randomizada estándar. Se busca un híbrido de técnica en el que se combine biopsia randomizada con el agregado de la punción dirigida. Se logró con esta modalidad mixta mejorar la sensibilidad diagnóstica de la BP (Pinto et al. 2011b).

En la presente investigación se buscó determinar la relación entre las IRMmp y el porcentaje de detección de Cáncer de Próstata, en una serie consecutiva de pacientes con antecedente de biopsia previa negativa.

El primer punto a discutir, consistió en cuantos pacientes incluir en este trabajo. Al tratarse de una recopilación retrospectiva se podría haber incluido tantos pacientes como años

de revisión se incluyeran. Se optó por incluir pacientes desde 2012 a 2017 porque en dicho periodo de tiempo, la técnica de biopsia prostática como los operadores fueron en su mayoría los mismos. Respecto al número de casos necesario a incluir para poder obtener información de peso estadístico, dependía de la incidencia de la variable en estudio. En este caso, la variable de estudio era la detección de CaP en la BP. Su incidencia ronda el 30%, con lo cual, reclutando 64 pacientes, la muestra sería suficiente para su posterior análisis. Se incluyeron 88 pacientes, similar al trabajo (multicéntrico prospectivo) de Phillippe Puech, donde comparaba 95 pacientes sometidos a biopsia randomizada y biopsia por fusión (tanto cognitiva como asistida por software específicos) (Puech et al. 2013). Este tamaño muestral permitió poner a prueba la hipótesis.

La edad promedio del grupo fue de 64 años (DE 7 años), en el registro del SEER de los EEUU, el pico diagnóstico de CaP se dio a los 66 años, pudiendo haber con dicho país diferencia en la pirámide poblacional; lo que influye en estos parámetros. («Cancer of the Prostate - Cancer Stat Facts» 2020) Esta serie incluye pacientes que ya fueron sometidos a una serie al menos de BP previas, con lo cual la media etaria podría ser mayor que en series en que se incluyan pacientes en su primer serie de BP, dentro de un mismo escenario demográfico.

Comparando la población incluida en el trabajo con la de Vourganti S. y col., quienes también estudiaron una población de pacientes con biopsia previa negativa, se observan muchas similitudes. El APE promedio en su serie fue de 9.13 ng/dl, siendo en ésta de 10.4 ng/dl ; el volumen prostático promedio fue de 56 cc, siendo en la presente de 60 cc. El promedio de biopsias previas fue de 2 (rango 1-9) en su serie y de 1.37 en la propia.(Vourganti et al. 2012)

La presencia de Cáncer de Próstata en la biopsia final fue del 31% (27/88). Diferentes grupos reportaron en esta población de pacientes (con BP previa negativa) tasas de detección que rondan el 18 al 44%, no obstante, en muchas de estas series no hubo caso control, lo que significa que todos tuvieron IRMmp previa a la re-biopsia. Por otra parte, se pueden considerar trabajos de la era pre IRM, como el referido por Jochen Walz en 2006, el cual se utiliza como referencia en las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología, en el que se procedió a realizar biopsia por saturación en pacientes con antecedente de biopsia previa negativa. Ellos encontraron un porcentaje de detección de CaP del 41%.(Sidana et al. 2018)(Ong et al. 2015)

El porcentaje de CaP en el grupo con IRMmp previa fue de 43.2% vs 18.6% en el grupo sin IRM ($p<0.05$). Se observó que las poblaciones eran homogéneas en casi todas sus variables.

No obstante, es importante destacar que se encontró que el APE era significativamente mayor y el volumen prostático significativamente menor en el grupo con IRMmp, previo a la re-biopsia. Este detalle debe ser tenido en cuenta, dado que, como se explicó en el cuerpo de tesis, tanto el APE elevado como el menor volumen prostático pueden ser variables que influyan en su conjunto en la mayor detección de CaP. Cuando se refiere a niveles de APE y volumen prostático, en algún aspecto se extrapola a la densidad del APE, que deviene del cociente entre el nivel de APE y el volumen prostático (densidad de APE, D-APE). Es sabido que la D-APE se mostró en mucho trabajos como una variable independiente en la detección de CaP (Castro et al. 2018).

En el grupo con IRMmp sospechosa la detección de CaP fue de 59% vs 33% en el grupo con IRMmp no sospechosa y 18.6% en el grupo sin IRMmp ($p < 0.05$). En este apartado hay varios puntos que deben ser abordados. El primero hace referencia a la detección de CaP en los pacientes con IRMmp sospechosa; en la bibliografía sobra evidencia al respecto, a mayor porcentaje de imágenes sospechosas mayor es la presencia de CaP. Además, los tumores detectados por la IRMmp suelen ser tumores de mayor volumen y SG, es decir, clínicamente significativos. En nuestra serie no se pudo comparar la detección de tumores clínicamente significativos entre grupos por ser insuficiente el número de casos. No obstante, se determinó en esta investigación, que el grupo con IRMmp sospechosa fue el único en que no se encontraron tumores del grupo ISUP 1. Esto podría significar que ante la presencia de imágenes sospechosas en la IRMmp, la histología esperable será de mayor gradación que en pacientes con IRMmp normal.

El resultado de la biopsia, aún habiendo imágenes sospechosas, dependerá de quién informa la resonancia, del resonador, de los antecedentes del paciente, del tipo de biopsia que se realiza, tipo de fusión, experiencia del operador que efectúa la biopsia, manejo de las muestras, protocolo de anatomía patológica, experiencia del patólogo, etcétera. Por lo tanto, es difícil comparar nuestra serie con otras series con BP guiadas por IRMmp que provengan de centros de referencia. Además, la recopilación de los casos de esta serie comienza en 2012, año en que se publica la versión 1 del Pi-RADS (*Prostate Imaging Report and Data System*). Este detalle es importante, dado que la mayoría de los trabajos cuando hablan de detección de CaP, lo hacen contemplando la clasificación Pi-RADS de la lesión y el resultado histológico. No se incluyó en el trabajo la gradación de Pi-RADS por no utilizarse cuando se inició este trabajo y por no estar informado en la mayoría de los casos posteriores.

El siguiente punto, y tal vez el más importante a aclarar, es el porqué se presentan algunos resultados contra la lógica esperable. En base a los mismos, estimamos que el grupo con mayor detección de CaP es el que tiene IRMmp sospechosa. Luego, debiera seguir el grupo de pacientes que no hizo IRMmp; dado que se supone que en dicho grupo habría pacientes con IRMmp sospechosa y no sospechosa. Pero, no se puede corroborar porque ninguno realizó IRMmp previo a la re-biopsia en ese grupo. Sin embargo, cuando se observan los resultados se objetiva que el grupo con IRMmp no sospechosa presenta una detección de CaP superior al grupo sin IRMmp. Esto podría explicarse por la estrategia de conducción del equipo urológico con los pacientes con BP negativa y persistencia de sospecha de CaP. Es probable que a aquellos pacientes con niveles de APE estables, con próstatas más voluminosas, tacto normal, y con IRMmp no sospechosa; no se les haya indicado una nueva biopsia. Exceptuando a aquellos casos con alta sospecha. Esto supone que aquellos pacientes con IRMmp no sospechosa en que el APE continuó en ascenso, o el volumen prostático era pequeño, o el tacto era sospechoso; realizaron biopsia independientemente del resultado de la IRMmp y fueron incluidos en el trabajo. Por lo previamente expuesto, se identifica un sesgo de selección. Para hacer realmente comparables los grupos hubiera sido correcto que todos los pacientes con IRMmp no sospechosa se sometieran a la re-biopsia, y, en ese caso el porcentaje de tumores detectados, podría ser menor.

A modo comparativo, se consideró el trabajo de Porpiglia y colaboradores, donde prospectivamente randomizaron la selección de pacientes en 2 grupos, el primero con IRMmp pre-biopsia y el segundo sin IRMmp. En dicho trabajo, se realizó biopsia dirigida en quienes tenían IRMmp sospechosa y biopsia bisextante (12 punciones) en quienes la IRMmp era normal o no se había realizado. La detección de CaP entre el grupo con IRMmp y sin IRMmp, fue de 50.5% vs 29.5% ($p < 0.001$), respectivamente. Si se considera los grupos con IRMmp sospechosa, IRMmp no sospechosa, y, sin IRMmp; el porcentaje de detección de CaP fue de 60.5%, 19.2% y 29.5% ($p < 0.001$); respectivamente. En este trabajo donde todos los pacientes realizaron la BP, se puede observar la detección de CaP esperable en los diferentes grupos; distinto a lo que sucedió en nuestra serie (Porpiglia et al. 2017).

Comparando los grupos con IRMmp sospechosa y sin IRMmp, se encontró 59% vs 18.6% ($p < 0.05$), con un Odds ratio para detección de CaP de 4.7. Este dato es el que le da consistencia a la hipótesis. El simple hecho de tener una IRMmp sospechosa se va a asociar a una mayor detección de CaP, independientemente de si se realizó una fusión cognitiva en el sentido estricto del procedimiento.

Se puede pensar que, al igual que un marcador tumoral, la sola presencia del evento (IRMmp sospechosa) se asocia a mayor probabilidad de detección de CaP. Esta situación será más provechosa si disponemos de la posibilidad de realizar una biopsia dirigida.

El grupo con IRMmp no sospechosa presentó niveles de APE mayores y de volumen prostático menor que el grupo sin IRMmp, y se detectó mayor tendencia al tacto rectal sospechoso (15% vs 6.8%) sin ser significativa ($p = 0.16$). Cada una de estas variables individualmente aporta para que la detección de CaP sea mayor, tal como se explicó previamente. Es probable que la detección de CaP de 33% en el grupo de pacientes con IRMmp no sospechosa esté sobredimensionada (sesgo de selección) y, lo esperable, es que fuese menor al 18.6% encontrado en los pacientes sin IRMmp. También puede haber influido el hecho de que la mayoría de los pacientes sin IRMmp fueron recopilados en los primeros años de esta serie, teniendo una menor curva de aprendizaje el operador.

Del grupo con IRMmp sospechosa, solo se identificó material rotulado como biopsia dirigida en 4 casos, de los cuales el 50% fue positiva, es decir, se detectó cáncer de próstata en la biopsia. La lesión índex fue de 14.2 mm en los que tuvieron biopsia negativa vs 17.7 mm en los que fue positiva. Esto contrasta con el trabajo de Scott Blaine, de la *Mayo Clinic*, en el que encontraron que el volumen de las lesiones sospechosas en IRMmp que luego fueron benignas, fue de 6.3 mm vs 14.4 mm en las lesiones identificadas como tumor. Dado el bajo número de pacientes rotulados con biopsia dirigida en este trabajo, no se puede realizar mayor análisis al respecto (Blaine et al. 2019).

La IRMmp de próstata en nuestra serie presentó una Sensibilidad del 52.6%, una Especificidad del 72%, un VPP: 58.8% y un VPN: 66.6%. Tanimoto y cols., realizaron un trabajo con resonadores de 1.5 Tesla en 83 pacientes con IRMmp previo a la biopsia y posterior biopsia randomizada. Encontraron una S de 95%, E de 74% (Tanimoto et al. 2007). Otras series hablan de S entre 47-88% y E entre 44-81% («Prostate Cancer Localization with Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging | Radiology» 2018). Lo G. y colaboradores estudiaron VPP y el VPN de la IRMmp en pacientes con antecedente de biopsia previa negativa, reportando valores de 54% y 86%, respectivamente (Lo et al. 2019).

La clasificación histológica se distribuyó en los grupos ISUP 1 al 5 en 18%, 37%, 18%, 11% y 15% respectivamente. El “*National Health Institute*” de los EEUU, publicó en 2018 las

nuevas tendencias en incidencia de CaP. En dicha publicación hace referencia al SG más frecuentemente diagnosticado del 2010 al 2014, habiendo sido de 7 en un 40%, al igual que en esta serie, en que el ISUP 2 dio cuenta del 37% de los casos (55% si unificamos ISUP 2 y 3). Luego del 2014, la nueva clasificación (ISUP) dividió el SG 7 en dos grupos de riesgo diferente para lograr mayor caracterización de los grupos de riesgo (Negoita et al. 2018).

Es conocida la subgradación histológica que suele observarse entre la biopsia de próstata y el análisis patológico post prostatectomía radical. Eso es esperable, dado que una biopsia randomizada, sujeta a error de muestreo, puede no coincidir con el informe patológico en diferido. En general, se habla de un 30% de subgradación histológica; en esta serie fue del 38.5% (5/13 pacientes), dato que debería ser reevaluado en un trabajo con un volumen muestral más amplio, dado que es posible que, con una población de pacientes más numerosa, este porcentaje se ajustara a lo publicado en la bibliografía (Rührup et al. 2019).

Del grupo de pacientes que realizó IRMmp (n: 44), se encontró que 17 de ellos (38%) presentaban imágenes de Resonancia consideradas sospechosas, mientras que no las tenían los 27 restantes (61.4%). El hecho que una IRMmp de próstata se informe como sospechosa depende de muchos factores. Puede influir la experiencia de radiólogo, el equipo utilizado para la IRMmp, los antecedentes del paciente (prostatitis, biopsias previas, etcétera.) En el “*University College of London*”, Hashim Ahmed, junto con todo el equipo que participó del estudio PROMIS, encontraron que en 576 pacientes sin tratamiento previo, la IRM multiparamétrica pre-biopsia fue informada como normal en el 27% de los pacientes, versus el 61.4% en nuestra serie, lo cual podría explicarse por la gran experiencia en IRMmp en dicho grupo de investigadores (Brown et al. 2018). Es de esperar que si hay subdiagnóstico en la lectura de las IRMmp, habrá por añadidura más pacientes con CaP en el grupo con IRMmp no sospechosa.

La tasa de complicaciones fue del 4.5%. Aquí cabe aclarar que muchos de los eventos asociados a una BP, como la hematuria auto limitada y la hemospermia, no son registrados como complicaciones en las historias clínicas, y, en otras ocasiones las complicaciones más serias, como síndromes febriles, prostatitis, o retención aguda de orina; suelen ser resueltos en la Guardia del Hospital, no quedando registrados en la historia clínica urológica de donde se realizó la recopilación de los datos. No obstante, los episodios registrados no difieren de lo que sostiene la bibliografía.(Roberts et al. 2017)

VII. CONCLUSIÓN

CONCLUSIÓN

La presencia de imágenes de Resonancia Magnética Multiparamétrica de Próstata informadas como sospechosas en pacientes en plan de re-biopsia, están asociadas a una mayor detección de Cáncer de Próstata.

Por otra parte, la ausencia de imágenes sospechosas en la IRMmp no descarta la presencia de tumor.

VIII. APÉNDICE

EXPECTATIVA A FUTURO

No es descabellado pensar que la inteligencia artificial terminará siendo la herramienta para definir a través de algoritmos cuál será el paciente candidato a una biopsia prostática. A través del procesamiento de parámetros clínicos, biomarcadores genómicos, sanguíneos, y los avances en *machine learning*; a modo de modelos multivariable (nomogramas).

En dicho escenario, una vez seleccionado el paciente para la biopsia, se utilizará una herramienta para la toma de material. Lo óptimo sería un dispositivo que realice la fusión a través de un brazo robótico. La punción consistirá en un número mínimo de punciones (2-3). Esa fusión puede ser de IRMmp con Eco Transrectal en tiempo real, como así también algún sistema de marcación biológico con diana en células tumorales. En esto contexto, se reducirían las falencias de la curva de aprendizaje, como puede ser poca experiencia en IRMmp, o en biopsias dirigidas y manejo de los dispositivos, o la no utilización de nomogramas (fallos de selección).

IX. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- ALAN W. PARTIN, CRAIG A. PETERS, LOUIS R. KAVOUSSI, ANDREW C. NOVICK AND ALAN J. WEIN, 2015. *Campbell-Walsh Urology*. 11 th. S.l.: s.n.
- BAZINET, M., KARAKIEWICZ, P.I., APRIKIAN, A.G., TRUDEL, C., ARONSON, S., NACHABÉ, M., PÉLOQUIN, F., DESSUREAULT, J., GOYAL, M., ZHENG, W., BÉGIN, L.R. y ELHILALI, M.M., 1996. Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. En: PMID: 8558670, *The Journal of Urology*, vol. 155, no. 2, pp. 605-606. ISSN 0022-5347.
- BLAINE, S.A., ABDUL-MUHSIN, H.M., JAKOB, N.J., ANDREWS, P.E., FERRIGNI, R.G., CHA, S.S., GOLSHANI, A., SILVA, A.C., KAWASHIMA, A. y HUMPHREYS, M.R., 2019. MRI - ultrasound fusion guided biopsy of the prostate: lesion volume as a predictor of cancer in patients with repeat biopsies. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India*, vol. 35, no. 3, pp. 208-212. ISSN 0970-1591. DOI 10.4103/iju.IJU_49_19.
- BROWN, L.C., AHMED, H.U., FARIA, R., BOSAILY, A.E.-S., GABE, R., KAPLAN, R.S., PARMAR, M., COLLACO-MORAES, Y., WARD, K., HINDLEY, R.G., FREEMAN, A., KIRKHAM, A., OLDROYD, R., PARKER, C., BOTT, S., BURNS-COX, N., DUDDERIDGE, T., GHEI, M., HENDERSON, A., PERSAD, R., ROSARIO, D.J., SHERGILL, I., WINKLER, M., SOARES, M., SPACKMAN, E., SCULPHER, M., EMBERTON, M., BROWN, L.C., AHMED, H.U., FARIA, R., BOSAILY, A.E.-S., GABE, R., KAPLAN, R.S., PARMAR, M., COLLACO-MORAES, Y., WARD, K., HINDLEY, R.G., FREEMAN, A., KIRKHAM, A., OLDROYD, R., PARKER, C., BOTT, S., BURNS-COX, N., DUDDERIDGE, T., GHEI, M., HENDERSON, A., PERSAD, R., ROSARIO, D.J., SHERGILL, I., WINKLER, M., SOARES, M., SPACKMAN, E., SCULPHER, M. y EMBERTON, M., 2018. *Multiparametric MRI to improve detection of prostate cancer compared with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy alone: the PROMIS study*. S.l.: NIHR Journals Library.
- CAMUS, A.G. y SORDO, J.C.V., 2017. La Próstata: estructura, función y patología. , pp. 64.
- CANALS, M., 2008. Historia de la Resonancia Magnética. *Revista chilena de radiología*, vol. 14, no. 1, pp. 39-45. ISSN 0717-9308. DOI 10.4067/S0717-93082008000100009.
- Cancer of the Prostate - Cancer Stat Facts. *SEER* [en línea], 2020. [Consulta: 5 abril 2020]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
- CASTRO, H.A.S., IARED, W., SANTOS, J.E.M., SOLHA, R.S., SHIGUEOKA, D.C. y AJZEN, S.A., 2018. Impact of PSA density of transition zone as a potential parameter in reducing the number of unnecessary prostate biopsies in patients with psa levels between 2.6 and 10.0 ng/mL. *International Braz J Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology*, vol. 44, no. 4, pp. 709-716. ISSN 1677-6119. DOI 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0506.
- Desarrollo embriológico y postnatal de la próstata. [en línea], 2018. [Consulta: 5 abril 2020]. Disponible en: <https://docplayer.es/32022658-Desarrollo-embriologico-y-postnatal-de-la-prostata.html>.

-
- EICHLER, K., HEMPEL, S., WILBY, J., MYERS, L., BACHMANN, L.M. y KLEIJNEN, J., 2006. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. En: PMID: 16600713, *The Journal of Urology*, vol. 175, no. 5, pp. 1605-1612. ISSN 0022-5347. DOI 10.1016/S0022-5347(05)00957-2.
- Globocan 2018. [en línea], 2018. [Consulta: 7 agosto 2017]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/old/method/method.asp?country=032>.
- HAAS, G.P., DELONGCHAMPS, N., BRAWLEY, O.W., WANG, C.Y. y DE LA ROZA, G., 2008. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *The Canadian Journal of Urology*, vol. 15, no. 1, pp. 3866-3871. ISSN 1195-9479.
- HAAS, G.P., DELONGCHAMPS, N.B., JONES, R.F., CHANDAN, V., SERIO, A.M., VICKERS, A.J., JUMBELIC, M., THREATTE, G., KORETS, R., LILJA, H. y DE LA ROZA, G., 2007. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. En: PMID: 17895474, *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 99, no. 19, pp. 1484-1489. ISSN 1460-2105. DOI 10.1093/jnci/djm153.
- ITO, K., OHI, M., YAMAMOTO, T., MIYAMOTO, S., KUROKAWA, K., FUKABORI, Y., SUZUKI, K. y YAMANAKA, H., 2002. The diagnostic accuracy of the age-adjusted and prostate volume-adjusted biopsy method in males with prostate specific antigen levels of 4.1-10.0 ng/mL. En: PMID: 12412164, *Cancer*, vol. 95, no. 10, pp. 2112-2119. ISSN 0008-543X. DOI 10.1002/cncr.10941.
- JONES, J.S., 2007. Saturation biopsy for detecting and characterizing prostate cancer. En: PMID: 17428241, *BJU international*, vol. 99, no. 6, pp. 1340-1344. ISSN 1464-4096. DOI 10.1111/j.1464-410X.2007.06868.x.
- JONES, J.S., PATEL, A., SCHOENFIELD, L., RABETS, J.C., ZIPPE, C.D. y MAGI-GALLUZZI, C., 2006. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. En: PMID: 16406977, *The Journal of Urology*, vol. 175, no. 2, pp. 485-488. ISSN 0022-5347. DOI 10.1016/S0022-5347(05)00211-9.
- LO, G., BURTON, K.R., HAIDER, M.A., FLESHNER, N., FINELLI, A. y GHAI, S., 2019. Negative Predictive Value of Prostate Multiparametric Magnetic Resonance Imaging among Men with Negative Prostate Biopsy and Elevated Prostate Specific Antigen: A Clinical Outcome Retrospective Cohort Study. *The Journal of Urology*, vol. 202, no. 6, pp. 1159-1165. ISSN 1527-3792. DOI 10.1097/JU.0000000000000388.
- MEI-LING ABOU ASSALI, 2016. Anatomia urogenital y semiología urológica. [en línea]. Health & Medicine. S.l. [Consulta: 5 abril 2020]. Disponible en: <https://www.slideshare.net/MeilingAbouAssali1/anatomia-urogenital-y-semiologia-urologica-77908253>.
- MENG, M.V., FRANKS, J.H., PRESTI, J.C. y SHINOHARA, K., 2003. The utility of apical anterior horn biopsies in prostate cancer detection. En: PMID: 14670545, *Urologic Oncology*, vol. 21, no. 5, pp. 361-365. ISSN 1078-1439.
- MOUSSA, A.S., MESHREF, A., SCHOENFIELD, L., MASOUD, A., ABDEL-RAHMAN, S., LI, J., FLAZOURA, S., MAGI-GALLUZZI, C., FERGANY, A., FAREED, K. y JONES, J.S., 2010. Importance of additional «extreme» anterior apical needle biopsies in the initial detection of prostate cancer. En: PMID: 20080294, *Urology*, vol. 75, no. 5, pp. 1034-1039. ISSN 1527-9995. DOI 10.1016/j.urology.2009.11.008.

-
- NEGOITA, S., FEUER, E.J., MARIOTTO, A., CRONIN, K.A., PETKOV, V.I., HUSSEY, S.K., BENARD, V., HENLEY, S.J., ANDERSON, R.N., FEDEWA, S., SHERMAN, R.L., KOHLER, B.A., DEARMON, B.J., LAKE, A.J., MA, J., RICHARDSON, L.C., JEMAL, A. y PENBERTHY, L., 2018. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer*, vol. 124, no. 13, pp. 2801-2814. ISSN 1097-0142. DOI 10.1002/cncr.31549.
- ONG, W.L., WEERAKOON, M., HUANG, S., PAUL, E., LAWRENTSCHUK, N., FRYDENBERG, M., MOON, D., MURPHY, D. y GRUMMET, J., 2015. Transperineal biopsy prostate cancer detection in first biopsy and repeat biopsy after negative transrectal ultrasound-guided biopsy: the Victorian Transperineal Biopsy Collaboration experience. *BJU international*, vol. 116, no. 4, pp. 568-576. ISSN 1464-410X. DOI 10.1111/bju.13031.
- PATEL, A.R., JONES, J.S., RABETS, J., DEOREO, G. y ZIPPE, C.D., 2004. Parasagittal biopsies add minimal information in repeat saturation prostate biopsy. En: PMID: 14751355, *Urology*, vol. 63, no. 1, pp. 87-89. ISSN 1527-9995.
- PINTO, P.A., CHUNG, P.H., RASTINEHAD, A.R., BACCALA, A.A., KRUECKER, J., BENJAMIN, C.J., XU, S., YAN, P., KADOURY, S., CHUA, C., LOCKLIN, J.K., TURKBAY, B., SHIH, J.H., GATES, S.P., BUCKNER, C., BRATSLAVSKY, G., LINEHAN, W.M., GLOSSOP, N.D., CHOYKE, P.L. y WOOD, B.J., 2011a. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. En: PMID: 21849184 PMCID: PMC3193933, *The Journal of Urology*, vol. 186, no. 4, pp. 1281-1285. ISSN 1527-3792. DOI 10.1016/j.juro.2011.05.078.
- PINTO, P.A., CHUNG, P.H., RASTINEHAD, A.R., BACCALA, A.A., KRUECKER, J., BENJAMIN, C.J., XU, S., YAN, P., KADOURY, S., CHUA, C., LOCKLIN, J.K., TURKBAY, B., SHIH, J.H., GATES, S.P., BUCKNER, C., BRATSLAVSKY, G., LINEHAN, W.M., GLOSSOP, N.D., CHOYKE, P.L. y WOOD, B.J., 2011b. Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy Improves Cancer Detection Following Transrectal Ultrasound Biopsy and Correlates With Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of urology*, vol. 186, no. 4, pp. 1281-1285. ISSN 0022-5347. DOI 10.1016/j.juro.2011.05.078.
- PORPIGLIA, F., MANFREDI, M., MELE, F., COSSU, M., BOLLITO, E., VELTRI, A., CIRILLO, S., REGGE, D., FALETTI, R., PASSERA, R., FIORI, C. y DE LUCA, S., 2017. Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naïve Patients with Suspected Prostate Cancer. *European Urology*, vol. 72, no. 2, pp. 282-288. ISSN 1873-7560. DOI 10.1016/j.eururo.2016.08.041.
- PROFESSIONALS, S.-O., 2014. Prostate Cancer. *Uroweb* [en línea]. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
- Prostate Cancer Localization with Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging | Radiology. [en línea], 2018. [Consulta: 22 abril 2020]. Disponible en: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2412051866?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed.

Publicación registro de tumores 2004-2013 [en línea], [sin fecha]. S.l.: s.n. [Consulta: 5 abril 2020]. Disponible en: <https://www.cba.gov.ar/wp-content/4p96humuzp/2018/02/PUBLICACION-REGISTRO-DE-TUMORES-2004-2013.pdf>.

PUECH, P., ROUVIÈRE, O., RENARD-PENNA, R., VILLERS, A., DEVOS, P., COLOMBEL, M., BITKER, M.-O., LEROY, X., MÈGE-LECHEVALLIER, F., COMPERAT, E., OUZZANE, A. y LEMAITRE, L., 2013. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology*, vol. 268, no. 2, pp. 461-469. ISSN 1527-1315. DOI 10.1148/radiol.13121501.

REMZI, M., FONG, Y.K., DOBROVITS, M., ANAGNOSTOU, T., SEITZ, C., WALDERT, M., HARIK, M., MARIHART, S., MARBERGER, M. y DJAVAN, B., 2005. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. En: PMID: 16145388, *The Journal of Urology*, vol. 174, no. 4 Pt 1, pp. 1256-1260; discussion 1260-1261; author reply 1261. ISSN 0022-5347.

Revista Chilena de Urología. [en línea], 2016. [Consulta: 9 agosto 2017]. Disponible en: <http://www.revistachilenadeurologia.cl/resonancia-magnetica-multiparametrica-de-prostata-el-metodo-que-revoluciona-el-diagnostico-estadificacion-y-tratamiento-del-cancer-de-prostata/>.

RIETBERGEN, J.B., KRUGER, A.E., HOEDEMAEKER, R.F., BANGMA, C.H., KIRKELS, W.J. y SCHRÖDER, F.H., 1998. Repeat screening for prostate cancer after 1-year followup in 984 biopsied men: clinical and pathological features of detected cancer. En: PMID: 9817336, *The Journal of Urology*, vol. 160, no. 6 Pt 1, pp. 2121-2125. ISSN 0022-5347.

ROBERTS, M.J., BENNETT, H.Y., HARRIS, P.N., HOLMES, M., GRUMMET, J., NABER, K. y WAGENLEHNER, F.M.E., 2017. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology*, vol. 104, pp. 11-21. ISSN 0090-4295, 1527-9995. DOI 10.1016/j.urology.2016.12.011.

ROEHL, K.A., ANTENOR, J.A.V. y CATALONA, W.J., 2002. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. En: PMID: 11992052, *The Journal of Urology*, vol. 167, no. 6, pp. 2435-2439. ISSN 0022-5347.

RÜHRUP, J., PREISSER, F., THEISSEN, L., WENZEL, M., ROOS, F.C., BECKER, A., KLUTH, L.A., BODELLE, B., KÖLLERMANN, J., CHUN, F.K.H. y MANDEL, P., 2019. MRI-Fusion Targeted vs. Systematic Prostate Biopsy-How Does the Biopsy Technique Affect Gleason Grade Concordance and Upgrading After Radical Prostatectomy? *Frontiers in Surgery*, vol. 6, pp. 55. ISSN 2296-875X. DOI 10.3389/fsurg.2019.00055.

SCATTONI, V., ZLOTTA, A., MONTIRONI, R., SCHULMAN, C., RIGATTI, P. y MONTORSI, F., 2007. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. En: PMID: 17720304, *European Urology*, vol. 52, no. 5, pp. 1309-1322. ISSN 0302-2838. DOI 10.1016/j.eururo.2007.08.006.

-
- SIDANA, A., WATSON, M.J., GEORGE, A.K., RASTINEHAD, A.R., VOURGANTI, S., RAIS-BAHRAMI, S., MUTHIGI, A., MARUF, M., GORDETSKY, J.B., NIX, J.W., MERINO, M.J., TURKBHEY, B., CHOYKE, P.L., WOOD, B.J. y PINTO, P.A., 2018. Fusion prostate biopsy outperforms 12-core systematic prostate biopsy in patients with prior negative systematic biopsy: A multi-institutional analysis. *Urologic Oncology*, vol. 36, no. 7, pp. 341.e1-341.e7. ISSN 1873-2496. DOI 10.1016/j.urolonc.2018.04.002.
- TANIMOTO, A., NAKASHIMA, J., KOHNO, H., SHINMOTO, H. y KURIBAYASHI, S., 2007. Prostate cancer screening: The clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 25, no. 1, pp. 146-152. ISSN 1522-2586. DOI 10.1002/jmri.20793.
- VOURGANTI, S., RASTINEHAD, A., YERRAM, N., NIX, J., VOLKIN, D., HOANG, A., TURKBHEY, B., GUPTA, G.N., KRUECKER, J., LINEHAN, W.M., CHOYKE, P.L., WOOD, B.J. y PINTO, P.A., 2012. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *The Journal of Urology*, vol. 188, no. 6, pp. 2152-2157. ISSN 1527-3792. DOI 10.1016/j.juro.2012.08.025.
- WRIGHT, J.L. y ELLIS, W.J., 2006. Improved prostate cancer detection with anterior apical prostate biopsies. En: PMID: 17138129, *Urologic Oncology*, vol. 24, no. 6, pp. 492-495. ISSN 1078-1439. DOI 10.1016/j.urolonc.2006.03.003.
- YUASA, T., TSUCHIYA, N., KUMAZAWA, T., INOUE, T., NARITA, S., SAITO, M., HORIKAWA, Y., SATOH, S. y HABUCHI, T., 2008. Characterization of prostate cancer detected at repeat biopsy. En: PMID: 19000320PMCID: PMC2606675, *BMC urology*, vol. 8, pp. 14. ISSN 1471-2490. DOI 10.1186/1471-2490-8-14.
- ZAYTOUN, O.M. y JONES, J.S., 2011. Prostate cancer detection after a negative prostate biopsy: lessons learnt in the Cleveland Clinic experience. En: PMID: 21692866, *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*, vol. 18, no. 8, pp. 557-568. ISSN 1442-2042. DOI 10.1111/j.1442-2042.2011.02798.x.

X. ANEXO

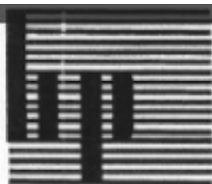
ANEXO 1

1. Documento presentado ante el Registro Provincial de Investigación en salud.

| Ministerio de SALUD | | GOBIERNO DE LA PROVINCIA DE CORDOBA | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| REGISTRO PROVINCIAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD (RePIS) REGISTRO DE INVESTIGACIONES NO PATROCINADAS POR LA INDUSTRIA FARMACEUTICA | | | |
| | | | N° DE RePIS DE INVESTIGACIONES NO PATROCINADAS POR LA INDUSTRIA FARMACEUTICA 2891 |
| I. PATROCINANTE (Universidad, Fundación, Institución que otorga beca. Corresponde marcar NO, si es independiente de autogestión) | | | |
| Posee Patrocinante: | SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> | | |
| Identificación: | | | |
| Carácter: | Público <input type="checkbox"/> Privado <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> | | |
| II. TÍTULO | | | |
| Título de la Investigación | Impacto de las imágenes de Resonancia Magnética multiparamétrica en el diagnóstico, estadificación y tratamiento del Cáncer de Próstata. | | |
| Especialidad Vinculada | Urología – Diagnóstico por imágenes | | |
| Objetivo principal | Aumentar la sensibilidad diagnóstica de la Biopsia Prostática | | |
| Consentimiento Informado (Versión y Fecha) | SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | Declaración de confidencialidad | SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> |
| III. INVESTIGADOR | | | |
| Nombre Investigador Principal | Facundo Néstor Agustín Urburu Pizano | | |
| V. EQUIPO DE INVESTIGADORES | | | |
| Nombres | Dr. Sosa Rubén Alejandro | | |
| | Dr. Metrebian Sergio Victorio | | |
| | Dr. Metrebian Esteban | | |
| | Dr. Revot Martín | | |
| | Dr. Colla Raúl | | |
| | Dr. Muño Gustavo | | |
| | Dr. Rittaco Tomás | | |
| | Dr. Rosso Martín | | |
| | Dr. Galeano Francisco | | |
| | Dra. Turra Noelia | | |
| Dr. Alvarez Garzón, Joaquín | | | |
| V. TIPO DE INVESTIGACIÓN (marcar con cruz lo que corresponda) | | | |
| Descriptivo | <input type="checkbox"/> Descriptivo simple | Observacional | <input type="checkbox"/> de Cohortes |
| | <input type="checkbox"/> Descriptivo correlacional | | <input checked="" type="checkbox"/> de Casos y Controles |
| | <input type="checkbox"/> Descriptivo longitudinal | | |
| | <input type="checkbox"/> Otros (Describir): | | |
| VI. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO (marcar lo que corresponda, pueden ser varias marcas) | | | |

MINISTERIO DE SALUD
REGISTRO PROVINCIAL DE INVESTIGACIONES EN SALUD
 2891
REGISTRADO
 Fecha: 05/04/16 Firma: *[Firma]*
 REGISTRO PROVINCIAL DE INVESTIGACIÓN DE SALUD
 MINISTERIO DE SALUD

2. Documento de habilitación para realizar el protocolo de investigación.



HOSPITAL PRIVADO

Centro Médico de Córdoba S.A.

Av. Naciones Unidas 346, Parque Vélaz Sársfield. 5016 Córdoba. Argentina

Tel: 54-(0)351-4688294. Fax: 54-(0)351-4688286

e-mail: direccion@hospitalprivadosa.com.ar

APROBACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: HP 4-263

TÍTULO: "Impacto de las imágenes de Resonancia Magnética multiparametrica en el diagnostico, estadificación y tratamiento del Cáncer de Próstata."

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Facundo Néstor Agustín Uriburu Pizarro

INSTITUCIÓN DONDE SE LLEVARÁ A CABO EL ESTUDIO: Hospital Privado - Centro Médico de Córdoba S.A.

En mi carácter de Director Médico del Hospital Privado - Centro Médico de Córdoba, autorizo al Dr. Facundo Néstor Agustín Uriburu Pizarro, a realizar en nuestra Institución el mencionado Protocolo de Investigación. Esta autorización es extensiva a toda autoridad regulatoria que así lo requiera.

Firma:


HOSPITAL PRIVADO S.A.
DR. RICARDO PIEKENSTAMER
DIRECTOR MÉDICO

Aclaración:

Fecha: 04 de Abril de 2016
